

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
Departamento de Cirugía



**TESIS DOCTORAL**

**Valor de la resonancia magnética en el diagnóstico y  
pronóstico de la lesión axonal difusa en el traumatismo  
craneoencefálico grave**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

**Marta Cicuendez López Ocaña**

**Directores**

**Alfonso Lagares Gómez Abascal**  
**Ana Ramos González**

Madrid  
Ed. electrónica 2019



# **Valor de la Resonancia Magnética en el diagnóstico y pronóstico de la Lesión Axonal Difusa en el Traumatismo Craneoencefálico Grave**

Universidad Complutense de Madrid  
Facultad de Medicina  
Departamento de Cirugía

Programa de doctorado en Investigación  
en Ciencias Médico-Quirúrgicas

Marta Cicuendez López-Ocaña

Directores: Alfonso Lagares Gomez Abascal  
y Ana Ramos González

Madrid, 2018

Universidad Complutense de Madrid  
Facultad de Medicina  
Departamento de Cirugía

Programa de doctorado en Investigación en  
Ciencias Médico-Quirúrgicas



**Valor de la Resonancia Magnética  
en el diagnóstico y pronóstico de la Lesión  
Axonal Difusa en el Traumatismo  
Craneoencefálico Grave**

Memoria presentada para optar al grado de doctor de  
D.<sup>a</sup> Marta Cicuendez López-Ocaña

Directores de la Tesis Doctoral:  
Alfonso Lagares Gomez-Abascal  
Ana Ramos Gonzalez

*Ningún trauma craneal es demasiado severo para perder la esperanza, ni demasiado trivial para considerarlo inocuo.*

*No head injury is too severe to be despaired of, nor too trivial to be ignored.*

Hippocrates  
460-370 a.C



## AGRADECIMIENTOS

En este trabajo han colaborado numerosos profesionales del Hospital 12 de Octubre tanto en la asistencia médica de los pacientes como en la recolección de datos demográficos, clínicos y radiológicos. A todos ellos les dedico esta Tesis Doctoral y les agradezco su esfuerzo durante tantos años.

Me gustaría agradecer de manera especial y sincera al Profesor Alfonso Lagares por aceptarme para realizar esta tesis doctoral bajo su dirección. Su apoyo y confianza han sido fundamentales para la realización de este trabajo. Le agradezco todas sus enseñanzas y su inestimable ayuda durante mi residencia, y a lo largo de este proyecto de investigación. Desde el primer día me ha transmitido la importancia de la investigación en Neurocirugía asociada a la práctica clínica diaria. Gracias a su capacidad de liderazgo e inteligencia hemos logrado la publicación de numerosos trabajos tanto en investigación clínica como en ciencias básicas. Muchas gracias por ser mi director de tesis, tutor y sobre todo, amigo. Espero poder continuar trabajando en tu equipo durante muchos años.

Quiero expresar también mi más extenso agradecimiento a mi codirectora de tesis, la Dra. Ana Ramos y al equipo de Neuroradiología del Hospital 12 de Octubre, en especial la Dra. Amaya Hilario. Sin su colaboración y supervisión nada de este trabajo hubiera sido posible. Gracias por guiar mis ideas para la elaboración de esta Tesis Doctoral y por todas sus enseñanzas en el campo de la neuroradiología.

Aprovecho estas líneas para continuar agradeciendo el trabajo docente y de investigación realizado por el servicio de Neurocirugía del Hospital 12 de Octubre y su anterior jefe de servicio, el Prof. Ramiro Diez Lobato. Son un ejemplo de superación y de trabajo en equipo. En especial, querría agradecer al Dr. Pedro A. Gómez su dedicación a

la investigación y elaboración de bases de datos, junto a su vocación docente. También me gustaría agradecer al Dr. Juan José Rivas su cariño y paciencia durante mis años de formación; y al Dr. Jose Fernandez-Alen junto con el resto del equipo y residentes por sus enseñanzas y consejos durante mis años de residencia.

También quiero extender mi agradecimiento a mis compañeros del servicio de Neurocirugía del hospital Vall d'Hebron junto a mi jefe de servicio, el Prof. Juan Sahuquillo. Gracias a ellos he continuado mi formación como neurocirujana, ganando múltiples conocimientos y experiencias sobre el manejo del traumatismo craneoencefálico durante estos últimos años.

Finalmente, este trabajo no hubiera sido posible realizarlo sin el amparo incondicional de mi familia. En especial, mi marido Hugo, que siempre ha estado a mi lado en los momentos más difíciles y ha sabido transmitirme la confianza para poder superarlos.

## **GLOSARIO DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS**

ADC= Coeficiente de difusión aparente

CC= Cuerpo Calloso

EG= Eco de gradiente

EGRT2\*= Eco de gradiente T2

FOV= “Field of view” (campo de visión o imagen seleccionada)

GCS= “Glasgow Coma Scale”

GOS= “Glasgow Outcome Scale”

GOSE= “Glasgow Outcome Scale-Extended”

HIV= Hemorragia intraventricular

IMPACT= “International Mission for Prognosis and Analysis of Clinical Trials in TBI”

(estudio internacional sobre el pronóstico y análisis de ensayos clínicos en el TCE)

ORC= Índice ordinal c

LAD= Lesión axonal difusa

LCR= Líquido cefalorraquídeo

MAP= “Microtubule Associated Protein” (proteína asociada a microtúbulos)

OP= Odds proporcional

RM= Resonancia magnética

SE= Secuencias spin echo (SE)

SWI= “susceptibility weighted imaging” (imagen de susceptibilidad magnética)

TC= Tomografía computerizada

TCDB= “Traumatic Coma Data Bank”

TCE= Traumatismo Craneoencefálico

VPP= Valor Predictivo Positivo

## **RESUMEN**

La lesión axonal difusa (LAD) está presente en gran parte de los enfermos con TCE grave y se ha relacionado en gran medida con la alta morbilidad y mortalidad en estos enfermos. La resonancia magnética (RM) ha demostrado ser una prueba más sensible para detectar este tipo de lesiones que las pruebas de imagen convencionales, aunque su uso es excepcional en el manejo inicial en estos enfermos.

## **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

Nuestra hipótesis es que la realización de una RM craneal en enfermos con TCE Grave en fase subaguda (4-8 semanas tras el traumatismo) permitirá la detección de lesiones supratentoriales e infratentoriales que no se detectan en los estudios de imagen convencionales. La identificación mediante RM craneal de lesiones traumáticas en diferentes áreas encefálicas permitirá una mejor clasificación y estimación pronóstica de los enfermos.

El principal objetivo de este estudio es doble. En primer lugar, determinar el pronóstico de los enfermos con TCE Grave a partir de los hallazgos de RM craneal convencional realizada en fase subaguda. En segundo lugar, determinar qué secuencias de RM convencional diagnostican de manera más sensible las LAD en pacientes con TCE Grave.

## **MATERIAL Y METODOS**

Se analizaron de manera retrospectiva los datos de 264 pacientes con TCE grave y RM realizada dentro de las primeras 8 semanas tras el TCE. Estos pacientes fueron seleccionados de una base prospectiva de 1048 enfermos ingresados por TCE Grave.

Posteriormente se recogieron de manera prospectiva 93 paciente ingresados de manera consecutiva en nuestro centro para validar el modelo pronóstico propuesto. Se recogieron todas las variables clínicas potencialmente relacionadas con el pronóstico de los enfermos, así como los datos del TC inicial. A todos los enfermos se les practicó un estudio de RM convencional con secuencias spin-eco potenciadas en T1 y T2, secuencia FLAIR y eco de gradiente T2 (EGRT2\*).

Las diferentes LAD visualizadas fueron caracterizadas según su carácter hemorrágico, su localización, número y volumen; y clasificadas siguiendo las escalas de Gentry y Firsching en cada secuencia. La evolución de los enfermos se dividió en tres grupos: buena evolución (GOS-E 7,8), discapacidad moderada (GOS-E 5,6) y discapacidad severa/estado vegetativo persistente o muerte (GOS-E 1,2,3,4).

Se realizó un análisis multivariable sobre los modelos de regresión ordinal ajustados a los factores pronósticos descritos en el estudio IMPACT. Se elaboró un modelo pronóstico añadiendo las variables de RM a las variables descritas en el IMPACT y se compararon ambos modelos mediante el cálculo del coeficiente o estadístico c de Harrel y el índice ordinal c (ORC). Este modelo fue validado externamente en la serie prospectiva de 93 pacientes con TCE Grave.

Finalmente se ha evaluado que secuencia de RM era más sensible para la detección de LAD. Las diferentes LAD visualizadas fueron clasificadas siguiendo las escalas de Gentry y Firsching en cada secuencia. Se calculó el grado de concordancia entre la clasificación obtenida en las diferentes secuencias mediante los coeficientes kappa ponderado, así como el área bajo la curva ROC de cada una de ellas con respecto al pronóstico final de los pacientes.

## RESULTADOS

Se identificaron 178 pacientes con LAD del total de 264 estudios analizados, 93% (165) presentaban lesiones subcorticales, 54% (97) en cuerpo calloso, 40% (70) en tronco cerebral y 36% (94) tenían lesiones en tálamo y ganglios basales. El mecanismo lesional más frecuente de nuestra serie fue el accidente de tráfico (65%) seguido de la caída/precipitación (24%) y el impacto directo (11%). La presencia de LAD se relacionó con el mecanismo lesional ( $p < 0.01$ ), un 75% de los enfermos que sufrieron accidentes de tráfico presentaban LAD en los estudios de RM. Sólo las lesiones de ganglios basales/tálamo hemorrágicas presentaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al pronóstico final de los enfermos. De acuerdo con el GOS-E, 96 pacientes (36%) presentaron buena evolución, 79 (30%) tuvieron una discapacidad moderada y 89 pacientes (34%) mala evolución.

Tras realizar los análisis multivariable, la presencia de LAD en ganglios basales, en cuerpo calloso y tronco cerebral, así como el número y volumen de las lesiones, se relacionaron con peor evolución de los enfermos. ( $p < 0.01$ ). Los factores pronósticos más importantes fueron: las lesiones en el esplenio del cuerpo calloso (OR 2.6), las lesiones dorsales de mesencéfalo/protuberancia (OR 3.1) y las lesiones en protuberancia (OR 2.69). Se ha elaborado un modelo pronóstico añadiendo las variables: presencia de LAD hemorrágica a nivel subcortical/ganglios basales, lesión en esplenio y lesión dorsal de tronco. Este modelo se ha validado en la serie prospectiva de pacientes obteniendo un coeficiente c de Harrel y un ORC más alto que para el modelo con variables clínicas o radiológicas convencionales. (c de Harrel de 0.71 frente a 0.68; y un ORC de 0.7 con RM frente a 0.66 ).

En las secuencias T2, FLAIR y EGRT2\* se visualizan las LAD de manera adecuada en más del 80% de los casos. En FLAIR se visualizan mejor las LAD hemisféricas a nivel

subcortical y el EGRT2\* resalta las LAD hemorrágicas. En nuestra serie hemos visto que el grado de concordancia para diagnosticar LAD entre las secuencias T2, FLAIR y EGRT2\* es alto (0.8). Las curvas ROC en secuencias T2 alcanzaron su máximo valor tanto para la clasificación de Firsching como para la Gentry.

## **DISCUSIÓN**

La presencia de lesión axonal difusa se relaciona con la mala evolución de los enfermos con TCE Grave en nuestra serie. Para poder diagnosticar de manera adecuada este tipo de lesiones es necesario realizar una RM porque los hallazgos de la TC son insuficientes. Hemos demostrado la importancia de las lesiones a nivel del cuerpo calloso, ganglios basales/tálamo y tronco cerebral para predecir la evolución al año del traumatismo. Cabe destacar que la extensión del daño también determinará el pronóstico de los enfermos con traumatismo craneoencefálico y que no sólo importa la localización de las lesiones. El número y el volumen de las lesiones axonales difusas en todas las localizaciones se ha relacionado con la evolución final de los enfermos, en especial en las lesiones que afectaban al CC y tronco cerebral.

Tras realizar los análisis multivariable se obtuvieron las OR más altas para las lesiones localizadas en el esplenio del cuerpo calloso (OR 2.6) y en el tronco cerebral: a nivel dorsal (OR 3.1) y en protuberancia (OR 2.69). Estos hallazgos apoyan la teoría de Ommaya-Gennarelli, el trastorno de la conciencia tras el traumatismo sería proporcional a la energía del traumatismo y secundaria a la lesión cerebral, afectando esta a estructuras más profundas a medida que la energía fuera mayor y condicionando una mayor morbilidad y mortalidad en el TCE.

En nuestro nuevo modelo hemos incluido la presencia de LAD hemorrágicas en sustancia blanca/ganglios basales, la presencia de LAD en el esplenio del cuerpo calloso

y la presencia de LAD a nivel dorsal del tronco del encéfalo. Al añadir las variables radiológicas de la RM en fase subaguda se consigue una mejoría del modelo basada fundamentalmente en una mejor predicción del pronóstico de los enfermos con una discapacidad intermedia. Mediante el uso de la regresión ordinal podemos analizar la evolución como una variable ordinal. De este modo aumentamos el poder estadístico y evitamos la pérdida de información secundaria al uso de análisis estadísticos que emplean la variable evolución dicotomizada.

## **CONCLUSIONES**

1. Para el diagnóstico adecuado de lesión axonal difusa en RM convencional se necesitan al menos las secuencias ponderadas en T1, T2, FLAIR y eco de gradiente.
2. En nuestra serie hemos observado que los accidentes de tráfico son el mecanismo lesional más frecuente. Encontramos una relación entre dicho mecanismo y la presencia de lesiones a nivel de cuerpo calloso y tronco del encéfalo.
3. En nuestra serie la escala de GCS inicial se relaciona con la profundidad y la magnitud de las lesiones cerebrales siguiendo la teoría centrípeta de Ommaya. Puntuaciones de GCS de 6 o menos se correlacionan con lesiones a nivel de ganglios basales, cuerpo calloso y tronco, condicionando una mayor morbilidad y mortalidad en el TCE.



4. Los hallazgos de RM convencional mejoran la predicción pronóstica en el TCE Grave. Los más importantes son la presencia de lesiones: en el esplenio del cuerpo calloso (OR 2.6), en la porción dorsal de mesencéfalo/protuberancia (OR 3.1) y en protuberancia (OR 2.69).
5. La localización y la extensión de las lesiones se relaciona con el pronóstico: el número y volumen de lesiones en ganglios basales, cuerpo calloso y tronco se relaciona con peor evolución de los enfermos.
6. La inclusión de variables relacionadas con la RM convencional mejora la capacidad pronóstica del modelo IMPACT
7. Nuestro estudio resalta la importancia del uso de la regresión ordinal para aumentar el poder estadístico y la predicción pronóstica de los enfermos con TCE Grave, en especial, en el grupo de enfermos con discapacidad moderada.

## **ABSTRACT**

Traumatic axonal injury (TAI) is commonly found in traumatic brain injury (TBI) patients and it is associated with their prognosis and quality of life. Magnetic Resonance (MR) has become an essential tool for diagnosing TAI in order to identify patients with TBI at high risk of poor outcome.

## **HYPOTHESIS AND OBJECTIVES**

We hypothesize that MR performed in the subacute phase (4-8 weeks after head injury) would visualize traumatic lesions in the supratentorial and infratentorial compartments better than conventional imaging studies. With the use of MR information we could improve the current classifications of TBI patients and better predictions regarding final outcome can be made.

The objective was to investigate the prognostic value of TAI visualised in MR studies in severe head trauma and to determine which MR sequences were more sensitive for diagnosis of TAI lesions.

## **METHODS**

We retrospectively reviewed 264 patients with severe head trauma who underwent conventional MR imaging in the first 60 days after injury. They were selected from a prospectively collected database of 1048 patients with severe head trauma admitted to our hospital. Then a prospective series of 93 patients consecutively admitted TBI patients were collected in order to assess the external validity of the proposed prognostic model. All clinical variables related to prognosis were registered, as well as the data from the initial CT. The MR imaging protocol consisted of a 3-plane

localizer sequence T1-weighted and T2-weighted fast spin-echo, FLAIR and gradient-echo images (GRE T2\*). TAI lesions were classified according to Gentry and Firsching classifications. Neurological impairment was assessed one year after injury by means of GOS-E, divided into three groups: good recovery (GOS-E 7,8), moderate disability (GOS-E 5,6) and severe disability/persistent vegetative state or death (GOS-E 1,2,3,4).

We performed an ordinal logistic regression analysis, adjusted for the prognostic factors according to the IMPACT studies. A new prognostic model was thus developed by adding those MR features to the classical clinical and radiological variables selected in the IMPACT studies, and the Harrel c-statistic test was used to measure its predictive accuracy. This model was externally validated in the prospective series of 93 TBI patients. Finally, TAI lesions were classified according to Gentry and Firsching classifications in all MR sequences. The reliability and accuracy of each sequence was checked by means of weighted kappa coefficients. We also calculated the area under the ROC curve for each MR sequence according to the final outcome of the patients

## **RESULTS**

We found 178 patients with TAI lesions, 93% (165 patients) showed subcortical white matter lesions, 54% (97 patients) had lesions in the corpus callosum, 40% (70 patients) in the brain stem and 36% (94 patients) had lesions in the thalamus and basal ganglia.

The predominant mechanism of injury in our series of severe TBI and MR was high-energy impact trauma (65%), followed by falls (24%) and direct impact (11%). The presence of TAI lesions was related to the mechanism of injury ( $p < 0.01$ ), 75% of traffic accidents had TAI lesions in MR studies. According to GOS-E, 96 patients (36%)

experienced a good recovery, 79 patients (30%) presented moderate disability and 89 patients (34%), severe disability/persistent vegetative state or death (GOS-E 1,2,3,4).

TAI lesions in the basal ganglia/thalamus, CC and brain stem were associated with poor outcome ( $p < 0.01$ ). The presence of lesions in the splenium (OR 2.6), as well as dorsal brain stem lesions (OR 3.1) located mainly in midbrain (88%), and pons lesions (OR 2.69) were the most important prognostic factors ( $p < 0.01$ ). Furthermore, the number and volume of these lesions reached statistical significance after adjustment for prognostic factors. We only found significant differences in outcome between haemorrhagic and nonhaemorrhagic TAI lesions in the subgroup of patients with white matter and basal ganglia/thalamus lesions ( $p = 0.01$ ). We developed a prognostic model adding the following MR findings to the IMPACT model: haemorrhagic subcortical/basal ganglia TAI lesions, splenium lesions and dorsal brain stem lesions. Harrel's c-statistic for this model with MR findings (0.73) was higher than for the IMPACT model alone (0.68).

TAI lesions were adequately identified on T2, FLAIR and GRE2\* sequences in more than 80% of the studies. Subcortical TAI lesions were well visualized on FLAIR and GRE2\* sequences showed hemorrhagic TAI lesions. We saw that these MR sequences had a high inter-rater agreement for TAI diagnosis (0.8). T2 sequence presented the highest value on ROC curve in Gentry and Firsching classifications

## **DISCUSSION**

Traumatic axonal injury is associated with poor outcome in TBI patients. MR has become an essential tool for diagnosing these lesions because TAI lesions are not well visualized in CT studies. We demonstrated the importance of visible TAI lesions in the corpus callosum, basal ganglia and brain stem for predicting outcome at one year after

trauma. Both the number and the volume of these lesions were independent prognostic factors after adjustment for other important prognostic factors.

After performing an ordinal regression, the highest OR was for TAI lesions in the splenium (OR 2.6) and brain stem lesions: dorsal midbrain/pons (OR 3.1) and pons lesions (OR 2.69). These results support the Ommaya-Gennarelli model, in which the depth of brain injury correlates with TBI morbidity and mortality. Our study also highlights the importance of using ordinal outcome analysis in TBI studies in order to increase the statistical power and avoid the loss of information secondary to dichotomised outcome analysis.

We developed a new possible prognostic model adding MR information to the IMPACT model in patients with haemorrhagic subcortical/basal ganglia TAI lesions, splenium lesions and dorsal brain stem lesions. With the use of MR information, better predictions regarding final outcome can be made, especially in the moderate disability patient group.

## **CONCLUSIONS**

1. We recommend to perform conventional MR study including T2, FLAIR and GRE T2\* sequences for visualizing TAI lesions.
2. The predominant mechanism of injury in our series was traffic accident, which is correlated to the presence of corpus callosum and brain stem lesions.
3. The initial GCS was correlated with the depth and the extension of the TAI lesions. These results support the Ommaya-Gennarelli model in which the depth of the brain injury correlates with TBI morbidity and mortality.

4. MR findings added prognostic information in TBI patients. The most important findings are splenium (OR 2.6), dorsal midbrain/pons (OR 3.1) and pons lesions (OR 2.69).
5. Prognosis worsens in direct relationship to the location and extent of the injury. The number and volume of basal ganglia, CC and brain stem lesions are related to worse final outcome.
6. We improved the prognostic model described in the IMPACT study by adding MR information to the classic prognostic factors.
7. Our study also highlights the importance of using ordinal outcome analysis in TBI studies in order to increase the statistical power and avoid the loss of information, especially in the moderate disability patient group.

Cada apartado de esta Tesis Doctoral es una adaptación de los siguientes artículos:

1. Prognostic value of corpus callosum injuries in severe head trauma. Cicuendez M, Castaño-León A, Ramos A, Hilario A, Gómez P.A, Lagares A. **Acta Neurochir (Wien)** **159**(1):25-32, 2017
2. The added prognostic value of magnetic resonance imaging in Traumatic Brain Injury: the importance of TAI lesions when performing ordinal logistic regression. Cicuendez M, Castaño-León A, Ramos A, Hilario A, Gómez P.A, Lagares A. **Journal of Neuroradiology**, 2018, Doi.org/10.1016/j.neurad.2018.08.001.
3. Resonancia magnética en el traumatismo craneal grave: estudio comparativo de las diferentes secuencias de resonancia magnética convencional y su valor diagnóstico en la lesión axonal difusa. Cicuendez M, Castaño-León A, Ramos A, Hilario A, Gómez P.A, Lagares A. **Neurocirugia (Astur)**. **28**(6):266-275, 2017

# ÍNDICE DE CONTENIDOS

Agradecimientos.....	v
Glosario de Abreviaturas y acrónimos.....	vii
Resumen (Español).....	ix
Abstract (Inglés).....	xv
Listado de Tablas.....	xxv
Listado de Figuras.....	xvii

## **I. Introducción.....1**

1. Epidemiología.....	4
2. Fisiopatología del TCE y de la lesión axonal difusa.....	5
3. Microestructura de los axones.....	9
4. Estudios de imagen en el TCE: TC y RM craneal.....	11
5. Métodos de evaluación de evolución de los enfermos.....	17
6. Análisis estadísticos y Modelos pronósticos.....	18

## **Justificación de la Tesis.....21**

## **II. Hipótesis y Objetivos.....23**

## **III. Material y Métodos.....29**

1. Población de estudio.....	31
2. Protocolo de Imagen de RM.....	34
3. Análisis de la Imagen.....	35
4. Análisis Estadístico.....	44
4.1 Valor pronóstico de las lesiones del CC en el TCE grave (Estudio I).....	44
4.2 Importancia del uso de regresión ordinal para determinar el valor pronóstico de la LAD en el TCE Grave (Estudio II).....	45
4.3 Estudio comparativo de las diferentes secuencias de RM convencional y su valor diagnóstico en la lesión axonal difusa. (Estudio III).....	47



<b>IV. Resultados</b>	<b>49</b>
<b>Estudio I:</b> Valor pronóstico de las lesiones del Cuerpo Caloso en el TCE grave	51
a. Artículo: Prognostic value of corpus callosum injuries in severe head trauma	53
b. Resumen	61
<b>Estudio II:</b> Importancia del uso de regresión ordinal para determinar el valor pronóstico de la LAD en el TCE Grave	73
a. Artículo: The added prognostic value of magnetic resonance imaging in Traumatic Brain Injury: the importance of TAI lesions when performing ordinal logistic regression	75
b. Resumen	83
<b>Estudio III:</b> Estudio comparativo de las diferentes secuencias de RM convencional y su valor diagnóstico en la lesión axonal difusa	101
a. Artículo: Resonancia magnética en el traumatismo craneal grave: estudio comparativo de las diferentes secuencias de resonancia magnética convencional y su valor diagnóstico en la lesión axonal difusa	103
b. Resumen	113
<b>V. Discusión</b>	<b>116</b>
<b>VI. Conclusiones</b>	<b>137</b>
<b>VII. Bibliografía</b>	<b>143</b>
<b>VIII. Anexo</b>	<b>153</b>

## LISTADO DE TABLAS

<b>I. Introducción .....</b>	<b>1</b>
Tabla 1. Clasificación de los hallazgos en TC craneal según TCDB.....	12
<b>II. Hipótesis y Objetivos.....</b>	<b>23</b>
<b>III. Material y Métodos.....</b>	<b>29</b>
<b>IV. Resultados.....</b>	<b>49</b>
<b>Estudio I:</b> Valor pronóstico de las lesiones del Cuerpo Caloso en el TCE grave.....	51
a. Tabla 2: Resumen de las características demográficas de los enfermos incluidos en el estudio.....	65
b. Tabla 3. Resumen de los hallazgos de resonancia magnética de los pacientes con lesiones en el CC.....	69
c. Tabla 4. Análisis multivariable mediante regresión lineal de los 97 enfermos con lesiones en el cuerpo caloso.....	71
<b>Estudio II:</b> Importancia del uso de regresión ordinal para determinar el valor pronóstico de la LAD en el TCE Grave.....	73
a. Tabla 5. Resumen de volúmenes de las lesiones medidos en secuencias T2 y Flair en Ganglios Basales (GB), Cuerpo Caloso (CC) y Tronco del encéfalo (TE).....	84
b. Tabla 6: Resumen de las características demográficas de los enfermos incluidos en las dos series.....	87
c. Tabla 7. Modelo de regresión ordinal.....	93
d. Tabla 8. Modelo de regresión ordinal para las variables de RM.....	93
e. Tabla 9. Análisis multivariable mediante regresión ordinal.....	99
<b>Estudio III:</b> Estudio comparativo de las diferentes secuencias de RM convencional y su valor diagnóstico en la lesión axonal difusa.....	101
a. Tabla 10. Coeficiente de kappa ponderado en las diferentes secuencias.....	114
<b>V. Discusión.....</b>	<b>116</b>
<b>VI. Conclusiones.....</b>	<b>137</b>
<b>VII. Bibliografía.....</b>	<b>143</b>
<b>VIII. Anexo.....</b>	<b>153</b>

## LISTADO DE FIGURAS

<b>I. Introducción .....</b>	<b>1</b>
<b>II. Hipótesis y Objetivos.....</b>	<b>23</b>
<b>III. Material y Métodos.....</b>	<b>29</b>
Figura 1. Cálculo de volumen de las lesiones.....	37
Figura 2. Lesión axonal difusa en el esplenio del CC.....	39
Figura 3. Ejemplos de lesión axonal difusa en varios pacientes.....	41
<b>IV. Resultados.....</b>	<b>49</b>
<b>Estudio I:</b> Valor pronóstico de las lesiones del Cuerpo Calloso en el TCE grave.....	42
a. Figura 4. Distribución de las LAD según los mecanismos lesionales.....	62
b. Figura 5. Resumen de los hallazgos de RM en los enfermos incluidos en el estudio I.....	67
<b>Estudio II:</b> Importancia del uso de regresión ordinal para determinar el valor pronóstico de la LAD en el TCE Grave.....	73
a. Figura 6. Resumen de los hallazgos de RM en los enfermos incluidos en el estudio II.....	89
<b>Estudio III:</b> Estudio comparativo de las diferentes secuencias de RM convencional y su valor diagnóstico en la lesión axonal difusa.....	101
a. Figura 7. Curvas ROC de las diferentes secuencias según Gentry y Firshing.....	115
<b>V. Discusión.....</b>	<b>116</b>
<b>VI. Conclusiones.....</b>	<b>137</b>
<b>VII. Bibliografía.....</b>	<b>143</b>
<b>VIII. Anexo.....</b>	<b>153</b>

# INTRODUCCIÓN

## INTRODUCCIÓN

El traumatismo craneoencefálico (TCE) es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad, tanto en países desarrollados como en aquellos países en vías de desarrollo; donde el número de accidentes de tráfico es cada vez mayor con peor asistencia sanitaria<sup>1</sup>. El TCE es responsable del 1-2% de todas las muertes, la primera causa de muerte por debajo de los 45 años y la tercera causa en la población general<sup>2-4</sup>. Un tercio de las muertes traumáticas son debidas a los efectos del TCE y de los enfermos poli-traumatizados graves, aquellos que asocian TCE multiplican por tres el riesgo de mortalidad<sup>2, 3</sup>. Además debido a las secuelas a largo plazo que produce sobre todo en sujetos jóvenes, el TCE constituye un reto a los sistemas de salud y una carga a las familias y a la comunidad en términos de costes monetarios, sufrimiento y discapacidad. En Estados Unidos se ha descrito un coste estimado del TCE durante el año 2010 de 76.5 billones de dólares americanos (11.5 billones en costes directos y 64.8 billones en costes indirectos como pérdida de años trabajados en cada paciente).<sup>5</sup>

Hasta la fecha ningún ensayo clínico y/o estudio ha demostrado la efectividad de algún medicamento en disminuir la mortalidad en enfermos con traumatismo craneoencefálico grave. A pesar de los avances en la comprensión de la fisiopatología del TCE no se ha conseguido identificar ningún fármaco neuroprotector. Esto podría deberse a que sus mecanismos de acción no estaban bien demostrados en humanos, a una inadecuada farmacocinética o al uso de los mismos durante una ventana terapéutica errónea. Otra posibilidad podría ser que el daño cerebral tras el trauma inicial sea tan grave en algunos sujetos que no pueda ser modificado por ninguna medida terapéutica convencional o experimental dirigida al daño cerebral secundario<sup>6</sup>. Dicho daño no habría sido correctamente detectado por los medios de imagen habitualmente empleados en el TCE, es decir la tomografía computerizada (TC) craneal,

y por ello habría pasado inadvertido. Este daño no detectable en general en los estudios convencionales es en su mayor parte el responsable de lo que se denomina como lesión axonal difusa (LAD).<sup>7-11</sup>

Por tanto, sería muy útil contar con una técnica diagnóstica capaz de detectar este daño axonal difuso con mayor sensibilidad que las pruebas diagnósticas convencionales. Esta prueba diagnóstica podría ser la resonancia magnética (RM) que no sólo se podría emplear como un método diagnóstico complementario en los enfermos con TCE grave y moderado, sino que podría clasificar de una manera más adecuada a los enfermos según su tipo lesional y aportar información sobre el pronóstico de los pacientes que hayan sufrido esta patología.<sup>10, 12, 13</sup>

## **1. EPIDEMIOLOGIA**

En Estados Unidos 1.7 millones personas/año sufrieron un TCE durante el periodo 2002-2006, un 16% (275.000) tuvieron que ser hospitalizados y un 3% fallecieron (52.000)<sup>14</sup>. En Europa Tagliaferri y cols. realizaron un estudio epidemiológico sobre la incidencia de TCE en los últimos 20 años, que variaba desde 150 a 300/100.000 personas. Esta variabilidad se debía a las diferentes definiciones de traumatismo craneoencefálico y a los distintos criterios de inclusión de la población a estudio (pediátricos, ingresados en el hospital, admitidos en urgencias). A pesar de esta variabilidad, encontraron una mortalidad aproximada de 15/100.000 personas<sup>15</sup>. En España Pérez y cols han descrito una incidencia de 472.6/millón de personas basándose en el Conjunto Mínimo de Datos (CMDE) de pacientes dados de alta hospitalaria entre 2000 y 2009<sup>16</sup>.

Desde un punto de vista epidemiológico es importante destacar que la incidencia de TCE grave ha disminuido en los países occidentales y que se ha producido un cambio

en la epidemiología del TCE como describen en su trabajo Gómez y cols.<sup>4,17</sup> Este cambio se debe a la disminución progresiva de los accidentes de tráfico y al aumento de caídas casuales en una población cada vez más envejecida. Además estos enfermos presenta comorbilidad alta y suelen tomar tratamiento anticoagulante y/o antiagregante lo que podría favorecer una peor evolución.

A pesar de las diferencias en la incidencia del TCE en diferentes estudios, el traumatismo craneoencefálico continúa siendo la principal causa de muerte en pacientes jóvenes. En los últimos 25 años se ha producido un cambio epidemiológico caracterizado especialmente por un aumento de la edad media y de las caídas casuales como mecanismo lesional. En cuanto a la distribución por sexo, el TCE grave es más frecuente en varones pero su frecuencia se iguala en ambo sexos en las últimas décadas de la vida, al aumentar las caídas como mecanismo lesional en mujeres de edad avanzada.<sup>4</sup> Los accidentes de tráfico han disminuido notablemente en la última década pero continúan siendo la causa principal de TCE en nuestro medio.<sup>4</sup>

## **2. FISIOPATOLOGÍA DEL TCE Y DE LA LESIÓN AXONAL DIFUSA**

Las lesiones sufridas tras un traumatismo craneoencefálico se pueden dividir en lesiones Primarias o lesiones Secundarias según los trabajos de Adams y cols.<sup>8,18-23</sup>. La lesión primaria es el resultado de fuerzas mecánicas que producen deformación de los tejidos en el momento del impacto dañando directamente vasos sanguíneos, axones, neuronas y glia. Este daño primario iniciaría toda una serie de eventos inflamatorios, neuroquímicos y cascadas metabólicas que determinarían mayor daño cerebral, y que se clasifican como lesiones secundarias y terciarias. Desde un punto de vista teórico, los diferentes tipos de lesiones secundarias y terciarias son potencialmente reversibles con un tratamiento adecuado administrado a tiempo.

El daño secundario estaría provocado por reacciones desproporcionadas tras el traumatismo. Estos mecanismos pueden ser extracraneales como la hipotensión arterial, la hipoxemia, hipocapnia, anemia, hipertermia, hiponatremia, hipo o hiperglucemia y la acidosis. O también intracraneales como la hipertensión intracraneal, el vasoespasma, el edema cerebral o la alteración de la autorregulación cerebral.

El daño cerebral terciario hace referencia a un conjunto de complejas cascadas metabólicas que comienzan rápidamente tras el TCE y continúan produciéndose durante horas y días posteriores al traumatismo. Los daños cerebrales secundarios a herniaciones, hipertensión intracraneal o hipoxia, pueden activar estos mecanismos. Múltiples mecanismos fisiopatológicos se han descrito en relación a la lesión terciaria: alteración de permeabilidad de membrana celular, incremento de calcio intracelular o alteraciones mitocondriales. Y todos ellos serían potencialmente reversibles y/o evitables aunque todavía no se ha encontrado el fármaco o el tratamiento adecuado.

Una aproximación diferente a las lesiones producidas por el TCE fue introducido por Gennarelli y colaboradores.<sup>24-29</sup> Basándose en hallazgos clínico-radiológicos y neuropatológicos estos autores clasificaron las lesiones primarias en lesiones focales y difusas. Las lesiones focales serían aquellas que son tan grandes como para ser vistas a simple vista. Estas lesiones producirían disfunción neurológica debido a una alteración local y sólo producirían alteraciones del nivel de conciencia o coma cuando fueran tan grandes como para provocar hipertensión intracraneal, herniación cerebral y/o compresión del tronco cerebral. Dentro de estas lesiones focales se incluyen las contusiones cerebrales, hematoma subdural, epidural e intracerebral. Sin embargo, las lesiones difusas no se caracterizan por ser lesiones macroscópicamente visibles en principio, sino que los pacientes que presentan estas lesiones tienen una disfunción global de la función cerebral, pudiendo presentar alteración del nivel de conciencia y



coma sin necesidad de presentar hipertensión intracraneal, lesión masa o compresión del tronco cerebral. Dentro de la lesión difusa muchos autores incluyen la lesión axonal difusa, el daño isquémico cerebral secundario a hipoxia y el edema cerebral difuso. La lesión más importante por ser una lesión primaria dentro de este grupo es la lesión difusa de la sustancia blanca denominada lesión axonal difusa (LAD).

Estos dos tipos morfológicos de lesión vendrían producidos por las características del trauma inicial y las fuerzas mecánicas que se dieran en ese momento.<sup>26</sup> Cuando la cabeza sufre un cambio brusco de dirección se pueden inducir dos tipos de aceleración: la translación y la rotación. En general translación se refiere al movimiento de la cabeza en un solo eje o en una línea recta, mientras que rotación se refiere a que la cabeza gira en torno a su centro de gravedad o se mueve en varios ejes. Ommaya y Gennarelli observaron en modelos experimentales con primates que eran sometidos a diferentes tipos de aceleración/deceleración, como estos dos tipos lesionales se producían ante diferentes tipos de movimientos. Así, las contusiones y otras lesiones focales se producían en sujetos expuestos a aceleraciones en un plano, y los primates no sufrían alteración del nivel de conciencia en ausencia de contusiones en crecimiento. Sin embargo, si se permitía el movimiento en varias direcciones con aceleración/deceleración rotacional, se producían alteraciones del nivel de conciencia en ausencia de lesiones expansivas. En estos casos, el examen neuropatológico permitía la observación de los hallazgos característicos de la lesión axonal difusa. La principal causa de LAD es la disrupción de los axones que permiten la intercomunicación de las neuronas entre sí.

Así el daño axonal se produciría ante una aceleración/deceleración por la fijación de algunas estructuras cerebrales, por el movimiento diferencial de estructuras superficiales y profundas o por la diferente consistencia, densidad y composición de

diferentes partes del encéfalo que determinan diferentes efectos de la aceleración. Por tanto, las lesiones se localizan con mayor frecuencia a nivel de la unión sustancia blanca con la sustancia gris, y en la sustancia blanca central profunda (cuerpo calloso, región periventricular, parahipocámpica, porción dorsal del mesencéfalo y sustancia reticular ascendente).

Esta diferencia en el mecanismo de producción de las lesiones focales y difusas también es extrapolable al humano, ya que en general, en los traumatismos en los que se producen impactos directos, de corta duración sin movimientos rotacionales de la cabeza, como en las caídas o golpes directos predominan las contusiones o hematomas, mientras que en los traumatismos en los que predominan las aceleraciones/deceleraciones de duración moderada y en varios ejes, como ocurre en los accidentes de tráfico la LAD es frecuente.

La severidad y localización de la lesión axonal difusa varía con la severidad del trauma, tanto en el modelo experimental de Ommaya y Genarelli como en el humano, según la teoría centrípeta de Ommaya.<sup>26, 30, 31</sup> Así este autor observó que la distribución de las tensiones lesivas inducidas por la inercia disminuirían en magnitud desde la superficie al centro aproximado de la casi esferoidal masa cerebral. De esta manera se producen una gradación de síndromes clínicos tras el TCE, donde una mayor severidad de la alteración del nivel de conciencia se relaciona con lesiones más profundas o centrales del cerebro. De acuerdo con esta teoría, el tronco cerebral y el mesencéfalo serían las últimas estructuras en ser afectadas, tanto funcional como estructuralmente, y siempre que se observe lesión en estas estructuras, debería observarse lesión en estructuras más superficiales, tales como la sustancia blanca cerebral o el cuerpo calloso.

Así Adams, revisando las observaciones neuropatológicas en 434 cerebros de pacientes que habían muerto tras sufrir TCE en Glasgow, estableció tres grados de LAD según un modelo centrípeto de la lesión:<sup>19, 20</sup>

- LAD I: Lesiones a nivel de la sustancia blanca subcortical
- LAD II: Lesiones a nivel de cuerpo calloso.
- LAD III: Lesiones a nivel de la porción dorsal del tronco.

Esta gradación de las lesiones se ha correlacionado con una mayor gravedad del trauma inicial y una mayor duración y profundidad del deterioro del nivel de conciencia tras el trauma<sup>13</sup>. Sin embargo otros autores han descrito que no todas las lesiones del tronco encefálico tienen mal pronóstico y que la evolución dependería más de la localización, de su naturaleza hemorrágica y de la magnitud de las mismas (número y volumen total de las lesiones).<sup>32-36</sup>

Además en los últimos años varios investigadores han publicado que la lesión axonal difusa formaría parte no sólo de las lesiones primarias sino también de las secundarias. Por tanto, una parte del daño axonal se iniciaría en el momento del traumatismo y continuaría en las horas/días siguientes al mismo, pudiendo ser reversible si lo tratamos a tiempo. Se han visto fenómenos de degeneración axonal hasta años después del traumatismo, lo que podría relacionarse con los casos de demencia postraumática.<sup>37, 38</sup> Estos nuevos hallazgos abren nuevas puertas a la investigación en posibles tratamientos dirigidos a revertir estas lesiones axonales difusas.

### **3. MICROESTRUCTURA DE LOS AXONES**

El citoesqueleto axonal está compuesto por una red de microtúbulos unidos entre sí formados por proteínas llamadas tubulinas. Las Tau son un tipo de proteínas MAP, (

“Microtubule Associated Protein”) que se encuentran en abundancia en los axones y su principal función es la estabilización de dichos microtúbulos axonales a través de la interacción con la tubulina.

Las Tau ayudan a regular el equilibrio del tráfico de células nerviosas y su alteración se ha relacionado con diversas patologías neurodegenerativas como el Alzheimer y la enfermedad de Parkinson. En el TCE también se ha observado que esta estructura axonal se puede romper cuando se somete a una tensión dinámica determinada provocando una alteración en el transporte neuronal y un acúmulo de proteínas TAU en forma de ovillos neurofibrilares que se puede observar en el análisis histopatológico de enfermos que han sufrido un TCE.<sup>39</sup>

Las lesiones axonales difusas producidas en los traumatismos craneales son debidas al daño producido en esta microestructura de los axones de la sustancia blanca cerebral. Este daño incluye una variedad de fenómenos que van desde el daño primario del citoesqueleto por las fuerzas dinámicas de aceleración/desaceleración que producen un estiramiento brusco con ruptura de los axones e interrupción del transporte; a fenómenos de daño secundario y terciario producidos por edema o proteólisis.<sup>40</sup> Recientemente se ha visto en varios estudios <sup>40-42</sup> que cuando se somete a los axones a fuerzas de estiramiento, estos pierden su elasticidad y son incapaces de recuperar su estructura y orientación inicial por daño en los microtúbulos de su citoesqueleto. Cuando estas fuerzas son grandes acaban produciendo una desconexión y una degeneración Walleriana de los axones. Por ello algunos grupos están estudiando el uso de fármacos que estabilicen los microtúbulos como el Taxol<sup>42</sup> para evitar la LAD. La capacidad de regeneración o reparación que tienen los axones continúa siendo una incógnita y abre un campo muy importante a la investigación. El daño inicial visualizado en RM como LAD podría ser debido en algunos casos a edema provocado por una

disrupción parcial de los axones que pueda regenerarse al repararse los microtúbulos del citoesqueleto.<sup>43</sup>

#### **4. ESTUDIOS DE IMAGEN EN EL TCE: TC Y RM CRANEAL**

En la valoración inicial del TCE grave es importante disponer de un método de imagen rápido, seguro y con una sensibilidad y especificidad alta para detectar lesiones traumáticas y dirigir el tratamiento quirúrgico y/o médico adecuado. La TC craneal cumple todos estos requisitos y su utilización ha permitido un avance en el conocimiento de la patología traumática con una disminución de la mortalidad y morbilidad de los enfermos. La TC craneal es la prueba diagnóstica inicial por excelencia dado que permite su realización en pacientes neurocríticos intubados/ventilados, es compatible con cualquier material y aporta una buena visualización de lesiones hemorrágicas y fracturas craneales.

Numerosos estudios han correlacionado la evolución final de los enfermos con diversos parámetros anatómicos en relación con la gravedad de la lesión, tales como la presencia y tipo de lesión intracraneal, la presencia de lesiones masa quirúrgicas, la desviación de línea media y la compresión de las cisternas basales o del tercer ventrículo.<sup>2, 3, 44-52</sup>

Para valorar la gravedad de los enfermos que han sufrido un TCE Marshall y colaboradores<sup>53</sup> propusieron una clasificación según los hallazgos de la TC inicial (Tabla 1). Se trata de la clasificación del Traumatic Coma Data Bank (TCDB) y en el momento actual es la clasificación más utilizada durante la etapa aguda-subaguda del traumatismo. Se basa en la situación de las cisternas mesencefálicas, la desviación de la línea media y la presencia o ausencia de lesiones focales para categorizar los hallazgos en TC en seis grupos diferentes.<sup>49, 50, 53, 54</sup> Esta clasificación permite la identificación de

sujetos en riesgo de sufrir deterioro secundario a hipertensión intracraneal. Además permite el establecimiento del pronóstico de los enfermos en cuanto al riesgo de muerte, así como en categorías generales de buena y mala evolución. Sin embargo, no se ha demostrado su utilidad en cuanto a su relación con una determinación pronóstica más específica ni en cuanto a la capacidad de predecir alteraciones neuropsicológicas o trastornos neuropsiquiátricos en estos enfermos.<sup>48, 51, 55, 56</sup>

<b>Lesión difusa tipo I</b>	TC normal. No lesiones visible
<b>Lesión difusa tipo II</b>	Presencia de lesiones focales menores de 25cc, cisternas visibles, desplazamiento de línea media menor de 5 mm
<b>Lesión difusa tipo III</b>	Cisternas no visibles, desplazamiento de línea media menor de 5 mm, presencia de lesiones focales menores de 25cc
<b>Lesión difusa tipo IV</b>	Desplazamiento de línea media mayor de 5 mm, presencia de lesiones focales menores de 25cc
<b>Lesión evacuada (V)</b>	Presencia de cualquier lesión evacuada quirúrgicamente
<b>Lesión masa no evacuada (VI)</b>	Lesión masa mayor de 25cc no evacuada quirúrgicamente

Tabla 1. Clasificación de los hallazgos en TC craneal según TCDB.

A pesar de presentar todas las ventajas descritas, la TC tiene sus limitaciones a la hora de evaluar lesiones en tronco, fosa posterior y lesiones no hemorrágicas. Tampoco es una prueba adecuada para identificar pacientes con lesiones axonales difusas, ya que podemos encontrar enfermos en mala situación neurológica con imágenes de TC craneal que pueden ser hasta normales.<sup>44, 48, 52</sup> Este es el caso de las lesiones difusas tipo I y tipo II de la clasificación de la TCDB, donde la lesión difusa es definida de forma negativa, es decir, como presencia de coma sin efecto de masa en las imágenes.

En los últimos años la resonancia magnética cerebral ha demostrado su superioridad en diagnosticar enfermos con lesión axonal difusa.<sup>7, 57</sup> La RM es una técnica muy sensible a los cambios de la sustancia blanca y lesiones en fosa posterior y

tronco cerebral, por ello teóricamente sería muy útil para detectar la LAD como se ha descrito en numerosos trabajos previos.<sup>13, 32, 58-60</sup>

La técnica de RM se basa en el movimiento de los protones de los tejidos al someterles a un campo magnético externo. En el interior del organismo hay millones de átomos con sus correspondientes núcleos que están compuestos por protones y electrones que rodean al núcleo. El protón tiene una carga positiva y da vueltas sobre sí mismo, es decir tiene un espín (*spin*). Como la carga positiva se mueve con el protón, cada protón genera una corriente eléctrica que va acompañada de un pequeño campo magnético. Cuando el paciente es introducido en un imán muy potente, los protones se alinean con ese campo magnético externo y, además del espín, tienen un movimiento alrededor del eje mayor del campo magnético externo (movimiento de precesión). La mayoría de los protones se alinea en la dirección del campo magnético del imán del equipo y aunque algunos se alinean en sentido contrario, el efecto neto es que los protones del paciente crean un campo magnético que tiene la misma dirección que la del imán del equipo (magnetización longitudinal), por lo que no puede medirse directamente. Entonces, el equipo emite una ráfaga de pulsos de radiofrecuencia que transmiten energía a estos protones y cambian la dirección del campo magnético (fenómeno de resonancia). Sólo pulsos con la misma frecuencia que la de precesión de los protones pueden transmitirles energía y dicha frecuencia se calcula mediante la ecuación de Larmor. Cuando cambiamos la dirección del campo magnético, la magnetización longitudinal disminuye y aparece una magnetización transversal. Cuando la ráfaga de pulsos de radiofrecuencia cesa, los fenómenos de magnetización vuelven a la situación inicial. Así, la magnetización longitudinal aumenta de nuevo (relajación longitudinal, que se describe por el tiempo de relajación longitudinal, T1) y la magnetización transversal disminuye y desaparece (relajación transversal, que se

describe por el tiempo de relajación transversal, T2). En general, T1 es más largo que T2, y el agua y los tejidos con alto contenido líquido tienen tiempos de relajación más largos que la grasa. Los pulsos de radiofrecuencia se diferencian por la cantidad de energía que transfieren a los protones, es decir, por el grado de relajación provocado. Así, los pulsos se definen por la capacidad de desviar los protones desde su posición inicial medida en ángulos. Finalmente, el receptor del equipo de RM capta los cambios en la magnetización que se producen en los protones después de haber recibido la energía de los pulsos de radiofrecuencia. Es decir, capta la relajación longitudinal y transversal de los protones y se transforma para obtener una imagen interpretable.<sup>61</sup>

Las secuencias de los estudios de RM craneal presentan varios pulsos de radiofrecuencia con distinto tiempo entre ellos. Al combinar estas variables se obtienen secuencias cuyo resultado puede ser diferenciar sobre todo los tejidos según su T1 (imágenes potenciadas en T1) o según su T2 (imágenes potenciadas en T2). Así determinadas secuencias de RM son muy sensibles a la detección de lesiones de LAD, sobre todo aquellas con tiempos de relajación y emisión largos.<sup>13</sup> Las secuencias spin echo (SE) potenciadas en T1 o en T2 y las secuencias eco de gradiente (EG) son las secuencias básicas, habitualmente utilizadas en los estudios de RM convencionales. También se incluye la secuencia de susceptibilidad magnética (SWI) al ser muy sensible para detectar lesiones hemorrágicas, pero cuando se inició este estudio no se encontraba disponible en nuestro centro.

Dentro de los protocolos convencionales de estudios de RM destacan las secuencias:

- potenciadas en T1: no visualizan bien las LAD, en especial las no hemorrágicas; pero es una secuencia muy anatómica que ayuda en el diagnóstico de otras posibles lesiones traumáticas asociadas.



- potenciadas en T2: es una secuencia útil para el diagnóstico de LAD en el cuerpo calloso (CC), núcleos profundos y fosa posterior. Tiene limitaciones en lesiones periventriculares o subcorticales debido a la presencia de líquido cefalorraquídeo (LCR).
- FLAIR(Fluid attenuated inversion recovery): Reduce o anula la señal producida por el LCR. Superior hasta en un 50% de casos al T2 en lesiones corticales y subcorticales.
- Eco de gradiente (EGRT2\*): muy sensibles a la presencia de sangre o sus productos de degradación, siendo muy sensible a la hora de diagnosticar lesiones de LAD hemorrágico, sobre todo si existe un pequeño intervalo de tiempo entre la RM y el traumatismo.
- Difusión: detecta las zonas en las que hay una restricción del movimiento normal de los protones y, por lo tanto, de las moléculas de agua en el interior de los tejidos. Esta propiedad permite caracterizar precozmente la lesión axonal difusa. En el caso de las LAD se alteraría al romperse las fibras de los axones y provocaría una alteración de señal que se traduce como una restricción en difusión con disminución del coeficiente de difusión aparente (ADC).<sup>62</sup>

En los últimos años se han descritos nuevas secuencias de RM para el estudio de estos enfermos como el tensor de difusión y la tractografía, que permiten la reconstrucción de los tractos y detectar la localización exacta de las lesiones axonales; o la secuencia de susceptibilidad magnética (SWI) que es muy sensible a la hora de detectar lesiones hemorrágicas. Se ha visto que las lesiones detectadas con estas técnicas se relacionan con la evolución de los enfermos y pueden explicar alteraciones neuropsicológicas que presenten o la persistencia de un estado vegetativo o de un coma postraumático.<sup>58, 63, 64</sup> Sin embargo, estas secuencias son más complejas que las secuencias convencionales y provocan un incremento del tiempo y coste de la prueba en estos enfermos críticos clínicamente inestables.

Recientemente se han publicado algunos trabajos que relacionan los hallazgos de RM con el pronóstico de los enfermos tras un traumatismo craneoencefálico.<sup>58, 65</sup> En principio las lesiones en el tronco se asocian en general a un peor pronóstico global y/o estado vegetativo persistente.<sup>13, 33, 57, 66-69</sup> El grupo de trabajo de Hilario y cols.<sup>32</sup> describieron un pronóstico infausto en lesiones de tronco bilaterales y las lesiones de tipo hemorrágico en el tronco se asociaban a peor pronóstico que las no hemorrágicas.

Sin embargo, existen todavía muchos interrogantes sobre la utilidad de la RM en el diagnóstico de la LAD en el TCE y su capacidad para ayudar en el pronóstico de los enfermos con TCE grave y moderado ya que existen pocos estudios relacionando hallazgos en RM realizada en el momento agudo y pronóstico global y menos aún estudios relacionando hallazgos en RM y evolución neuroconductual.<sup>33, 59, 70-73</sup>

Además se han diseñado dos escalas para graduar las lesiones que se encuentran en RM en enfermos que han sufrido TCE grave, sin que dichas escalas hayan sido validadas externamente ni comprobada su variabilidad interobservador.

La **clasificación de Gentry** divide la LAD en tres grados:<sup>7</sup>

- |         |   |
|---------|---|
| Grado 1 | Lesiones en sustancia blanca lobar              |
| Grado 2 | Lesiones en cuerpo calloso                      |
| Grado 3 | Lesiones en porciones dorsolaterales del tronco |

La **clasificación de Firsching** divide la LAD en cuatro grados:<sup>59</sup>

- |         |   |
|---------|---|
| Grado 1 | Lesiones supratentoriales                     |
| Grado 2 | Lesión unilateral en tronco a cualquier nivel |
| Grado 3 | Lesión bilateral en mesencéfalo               |
| Grado 4 | Lesión bilateral en puente.                   |

Durante los últimos años ha crecido el número de estudios dirigidos a esclarecer dicho valor pronóstico de la RM. Algunos autores han calculado el volumen lesional tanto de cuerpo calloso como de tronco encefálico y han visto que dicho volumen se relaciona con la evolución final de los enfermos.<sup>35, 36</sup> Se han publicado otros trabajos que miden el ADC de las lesiones<sup>65</sup> y en los últimos años series midiendo la anisotropia fraccionada en los tensores de difusión y las reconstrucciones de tractografía.<sup>58, 74</sup> El futuro de las pruebas de imagen parece pasar por el perfeccionamiento y el descubrimiento de nuevas secuencias de RM; pero todavía queda pendiente definir una clasificación básica de lesión axonal difusa que se pueda relacionar con el pronóstico del TCE.

## **5. MÉTODOS DE EVALUACIÓN DE EVOLUCIÓN DE LOS ENFERMOS**

La escala de evolución de Glasgow (GOS) diseñada en 1975<sup>75</sup> es la más utilizada para valorar la evolución y grado de discapacidad en enfermos que han sufrido TCE. Es una escala fácil y rápida de administrar y puede ser aplicada en todos los casos, sea cual sea la evolución final del enfermo. Además está diseñada con categorías clínicamente relevantes, ya que cada categoría está asociada a un grado de discapacidad. Tiene cinco categorías principales: buena recuperación (BR), discapacidad moderada (MD), discapacidad severa (DS), estado vegetativo (EV) y muerte (M).

Recientemente se ha introducido una variación en el GOS, cambiando a 8 las categorías en el GOSE (GOS-Extended), subdividiendo SD, MD y GR en dos categorías, con el fin de hacer la escala más sensible a posibles variaciones entre categorías. Además, se ha introducido una entrevista normalizada con la que se ha conseguido disminuir la variabilidad interobservador.<sup>76-78</sup>

El GOS y GOSE han presentado una buena correlación con otras escalas de discapacidad general como el Barthel o el DRS, sobre todo en las categorías de peor evolución. Además es superior a ellas ya que estas no detectan cambios en las categorías de mejor evolución.

El problema principal que presentan estas escalas es que no valoran los déficits neuropsicológicos de los enfermos. Inicialmente se ha valorado en la evolución de los traumatismos craneoencefálicos la presencia de déficits motores como la principal discapacidad, pero posteriormente se ha visto que estos enfermos pueden presentar también alteraciones neuropsicológicas como alteraciones del lenguaje o del ánimo que impidan desarrollar sus actividades básicas de la vida diaria con normalidad. Por ello sería importante tener en cuenta la información a este respecto suministrada por un cuidador. Para ello se están investigando el uso de nuevas escalas como el NPI<sup>79</sup>, que evalúa trastornos neuropsiquiátricos en enfermos con demencia, el SF-36, que se usa para evaluar la calidad de vida en diversas patologías; o el QOLIBRI (“Quality of life after brain injury”) que es un estudio de calidad de vida diseñado para TCE.<sup>80</sup> El cuestionario de QOLIBRI es el más importante actualmente, engloba 37 items con 6 dimensiones diferentes, se rellena fácilmente en 7-10 minutos y ha sido empleado en numerosos estudios multicéntricos porque determina alteraciones físicas y psíquicas típicas del TCE.

## **6. ANALISIS ESTADÍSTICOS Y MODELOS PRONÓSTICOS EN EL TCE**

En el estudio del TCE Grave siempre ha habido un gran interés en el desarrollo de modelos pronósticos para mejorar el tratamiento de estos enfermos y ayudar en la toma de decisiones terapéuticas. El modelo pronóstico más completo es el creado a partir del estudio IMPACT (International Mission for Prognosis and Analysis of Clinical Trials in

Traumatic Brain Injury) basado en el análisis de ocho ensayos randomizados y tres estudios observacionales que incluían un total de 8.509 pacientes con TCE moderado y grave. Este modelo está compuesto a su vez por tres modelos pronósticos que predicen el GOS a los seis meses del traumatismo:<sup>81</sup> el “Core model” constituido por variables clínicas ( edad, valor motor de la escala de Glasgow Coma Scale (GCS) y alteraciones pupilares), el “Extended model” formado por variables radiológicas del TC inicial y la presencia de daño secundario (hipotensión y/o hipoxia); y el “Lab model” compuesto por valores analíticos de hemoglobina y glucemia iniciales.<sup>82, 83</sup> Sin embargo, ni en este modelo ni en otros modelos publicados hasta la fecha se incluyen variables radiológicas de la RM junto a las variables clínicas y del TC inicial.

Los modelos pronósticos también nos pueden ayudar en el diseño y desarrollo de ensayos clínicos. A pesar de ser una de las principales causas de mortalidad y morbilidad, ningún ensayo clínico ha demostrado su utilidad clara en el TCE Grave. Esto se debe fundamentalmente a tres razones: la primera serían los criterios de inclusión que han sido muy estrechos en los últimos ensayos. La segunda sería la heterogeneidad de los enfermos, nuevos modelos pronósticos ayudarían a aumentar el poder estadístico al ajustar los análisis estadísticos por covariables definidas por dichos modelos. Y la tercera razón sería la dicotomización del pronóstico en los análisis multivaribales realizados.<sup>84</sup> En la mayor parte de estudios y ensayos clínicos la variable pronóstico se ha dividido en buena o mala a partir del GOS o del GOSE para realizar análisis de regresión logística. Numerosos autores<sup>17, 81, 84, 85</sup> han establecido que al dicotomizar la variable evolución se está perdiendo una información estadística importante. Existe un grupo de enfermos que tendrían una evolución intermedia porque presentan una discapacidad moderada que no se puede clasificar como buena evolución pero mantienen una calidad de vida aceptable. Estos enfermos corren el riesgo de perderse

en los análisis estadísticos pudiendo ser infraestimados o mal valorados si los incluimos en el grupo de mala evolución. Para evitar este problema se tiene que considerar la evolución de los pacientes como una variable ordinal a la hora de realizar los análisis estadísticos.

Se han descrito varios métodos para realizar un modelo de análisis ordinal: la odds proporcional (OP) o regresión logística ordinal, la regresión logística multinomial o la regresión lineal simple.<sup>85, 86</sup> Mediante el uso de estos modelos podemos evaluar el pronóstico como una variable ordinal, mejorando la clasificación de los enfermos y aumentando el poder estadístico. Estos análisis se están realizando en los últimos estudios de TCE Grave y en ensayos clínicos recientes como es el caso del estudio “RESCUE ICP trial”<sup>87</sup>, que es un estudio internacional, multicéntrico para valorar la utilidad de la craniectomía descompresiva como tratamiento de la hipertensión intracraneal refractaria. En este estudio se divide la variable pronóstico en varias categorías, definiendo de forma clara el grupo de enfermos con discapacidad intermedia que mantienen una calidad de vida adecuada con cierta dependencia para algunas actividades básicas de la vida diaria.

## **JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS**

Los modelos pronósticos descritos para el TCE Grave están basados en características clínicas al ingreso y en estudios de imagen convencionales. Es necesario ampliar estos modelos con los hallazgos de pruebas de imagen más sensibles como la RM, que ayuden a diagnosticar las lesiones traumáticas de manera adecuada para poder clasificar mejor a los enfermos. De este modo se podrían identificar en una fase subaguda los pacientes que tienen un mayor riesgo de presentar peor evolución.

## HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



## **HIPÓTESIS**

Se plantean dos hipótesis de trabajo:

1. La realización de una RM craneal en enfermos con TCE Grave en fase subaguda (4-8 semanas tras el traumatismo) permitirá la detección de lesiones supratentoriales e infratentoriales que no se detectan en imágenes convencionales de TC .
2. La identificación mediante RM craneal de lesiones traumáticas en diferentes áreas encefálicas (sustancia blanca, cuerpo calloso, tronco encefálico...) ayudará a clasificar los enfermos, permitiendo mejorar las estimaciones pronósticas que tenemos actualmente basadas en la clínica y en los hallazgos radiológicos del TC inicial al ingreso de los enfermos.

## **OBJETIVOS**

1. Determinar la capacidad de cada secuencia de RM convencional de diagnosticar y clasificar las lesiones axonales difusas.
2. Determinar la relación entre el tipo y localización de LAD con las variables clínicas, demográficas y radiológicas.
3. Definir las áreas donde predomina la lesión axonal difusa y calcular el número y volumen de las lesiones.
4. Analizar si existen diferencias entre el pronóstico de los enfermos según el tipo de lesión, el número, la localización y/o el volumen de las lesiones en las diferentes secuencias de RM.
5. Comprobar si se cumple la teoría centrípeta de Ommaya donde las lesiones profundas se acompañan de lesiones más superficiales y se relacionan con mayor duración del coma y peor pronóstico.
6. Estimar la diferencia de rendimiento pronóstico entre los modelos que incorporan los hallazgos RM y los que sólo utilizan los determinantes clínicos y de imagen convencionales.

## MATERIAL Y MÉTODOS

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **1. POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Para la realización de los trabajos publicados en la tesis, se han diseñado tres estudios a partir de una serie de enfermos con TCE Grave. Los tres trabajos parten de un estudio observacional analítico retrospectivo de 288 pacientes con TCE Grave y RM realizada en nuestro centro. Se seleccionaron de una base de datos prospectiva de 1048 enfermos consecutivos con TCE Grave registrada desde el 1 de enero de 2000 hasta el 1 de diciembre de 2014 admitidos en el Hospital 12 de Octubre:

**-Estudio I:** determina el valor pronóstico de la lesión axonal difusa a nivel del cuerpo calloso. Se han incluido todos los pacientes con TCE Grave admitidos en nuestro centro entre los años 2000 y 2014 con estudio de RM realizado en los primeros 2 meses tras el TCE, que presentaban LAD en el cuerpo calloso asociada o no a otras localizaciones.

**-Estudio II:** describe la importancia de las LAD acorde a su localización y extensión. Además determina un nuevo modelo pronóstico añadiendo las variables de RM a las variables clásicas descritas en el estudio IMPACT. Se han incluido los pacientes con TCE y RM realizada de manera subaguda de la serie retrospectiva. Posteriormente se han recogido datos clínicos y radiológicos de 93 pacientes de manera prospectiva ingresados en nuestro centro desde diciembre 2014 hasta noviembre 2016 para validar el nuevo modelo pronóstico.

**-Estudio III:** realiza un estudio comparativo de las diferentes secuencias de RM convencional para determinar su valor diagnóstico y pronóstico en la lesión axonal difusa. Se han incluido todos los pacientes de la serie retrospectiva de TCE Grave con RM realizada de manera subaguda.

### **Criterios de inclusión/exclusión y recogida de datos**

Todos los pacientes estudiados cumplían los siguientes criterios de inclusión: 1) edad mayor o igual a 15 años; 2) Glasgow Coma Scale/Score (GCS) de 8 o menos postresucitación al ingreso o deterioro del GCS a 8 o menos en las primeras 48 horas después del traumatismo; 3) supervivencia mayor de 48 horas después del trauma; 4) ausencia de signos de muerte cerebral al ingreso (midriasis bilateral arreactiva, etc.); 5) RM realizada dentro de los primeros 60 días tras el traumatismo.

Los criterios de exclusión incluían población pediátrica, imposibilidad de realizar las pruebas radiológicas por inestabilidad hemodinámica u otros motivos, traumatismos penetrantes y aquellos enfermos que recuperaban el nivel de conciencia tras retirar la sedación y/o relajación.

Los datos clínicos y demográficos fueron recogidos por personal médico e incluían las siguientes variables:

*Variables resultado:*

- Puntuación en la escala de evolución de Glasgow Outcome Score (GOS) <sup>78</sup> al alta, a los seis meses y al año del TCE
- Puntuación en la escala Glasgow Outcome Score Extended (GOSE) <sup>78</sup> mediante entrevista estructurada a los seis meses y al año del TCE.

*Determinantes:*

*Al ingreso:*

- Datos demográficos: Edad, sexo, mecanismo del traumatismo.
- GCS inicial postresucitación, estado y reactividad pupilares.
- Escala de valoración de politraumatismo: ISS (Injury Severity Score)

- Hallazgos de la TC inicial referidos a la clasificación del TCDB, incluyendo la localización de las lesiones y presencia de hemorragia subaracnoidea y/o intraventricular.

Durante el ingreso:

- Hallazgos en TC de control: Presencia de cambios patológicos en TC secuenciales, de acuerdo con la clasificación de la Traumatic Coma Data Bank (TCDB).<sup>53</sup>
- Presencia de deterioro neurológico: Presencia de cambio en la TC, hipertensión intracraneal o deterioro en exploración neurológica durante el ingreso.
- Hallazgos de RM craneal: este examen se realizará lo antes posible y siempre durante el primer o segundo mes tras el ingreso.

El tratamiento médico se realizó en la Unidad de Cuidados Intensivos de Politraumatizados del Hospital 12 de Octubre siguiendo las Guías Internacionales sobre manejo del TCE Grave.<sup>88</sup>

## 2. PROTOCOLO DE IMAGEN DE RM

A todos los enfermos que cumplían los criterios de inclusión se les realizó una RM en fase subaguda. Un total de 207 estudios se realizaron en los primeros 30 días mientras que 57 fueron realizados dentro de los 60 días después del TCE. Se excluyeron 24 estudios de los análisis porque fueron realizados pasados dos meses tras el traumatismo.

Todos los estudios se realizaron en una RM de 1.5 Teslas (Signa Excite; GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin). En todas las secuencias se adquirieron imágenes de 4mm de espesor con gap de 1mm y FOV ("field of view") de 24x24cm.

Se siguieron los siguientes parámetros técnicos:

- Sagital Flair T1 fast spin-eco (TR \_ 2000, minimum TE \_ 8–48, inversion recovery \_ 750, NEX \_ 2, 320 \_ 256 matrix).
- Axial T2- fast spin-echo (TR\_4000, TE\_85, echo-train length\_12, NEX\_2, 320\_256 matrix).
- Axial y coronal FLAIR: Fluid attenuated inversion recovery (TR\_10,000, TE\_145, TI\_2200, NEX\_1, variable bandwidth\_20, 256\_224 matrix).
- Axial y sagital eco de gradiente T2 (GRE T2\*): (TR\_550, TE\_18, flip angle\_28, NEX\_2, variable bandwidth\_15, 256 \_ 192 matrix).

### 3. ANÁLISIS DE LA IMAGEN DE RM

El análisis de las imágenes de RM se ha realizado mediante el programa OsiriX (v.5.8.2) para análisis de imagen en formato DICOM. Se identificaron todas las lesiones que cumplían criterios de lesión axonal difusa y se clasificaron de acuerdo con:

- Localización exacta de las lesiones
  - Sustancia Blanca: capsula interna, capsula externa, corona radiata o lesión subcortical
  - Ganglios Basales/Tálamo
  - Cuerpo Calloso
  - Pedúnculos Cerebrales/ Tronco Encefálico
  - Cerebelo
- Localización anterior/posterior de las lesiones de tronco encefálico
- Recuento del Número de lesiones en cada localización y secuencia
- Diferenciación entre lesiones hemorrágicas y no hemorrágicas
- Cálculo de volumen de las lesiones en cada secuencia de RM mediante el uso de ROIs
- Clasificación de los hallazgos patológicos según las clasificaciones existentes (Gentry <sup>7</sup> y Firsching<sup>59</sup>) y variabilidad de dicha clasificación según las secuencias de RM

Se definieron las características de los diferentes tipos de LAD en las diferentes secuencias. Los estudios fueron valorados de manera ciega, desconociendo las características clínicas y el pronóstico de cada enfermo mediante dos observadores independientes. Se estableció el coeficiente kappa para valorar la concordancia



interobservador y en aquellos casos en los que hubo discrepancia se llegó a un consenso conjuntamente.

Las LAD se clasificaron según su carácter hemorrágico y su localización en sustancia blanca subcortical, ganglios basales y/o tálamo, cuerpo calloso (rodilla, esplenio o cuerpo) y tronco cerebral (anterior o dorsal y uni o bilateral). Estas lesiones fueron cuantificadas en cada una de las secuencias y su volumen se calculó en secuencias T2 y FLAIR usando el programa OsiriX v.5.8.2 DICOM viewer. No se cuantificó el volumen en secuencias eco de gradient T2\* debido al artefacto producido por los productos de degradación de la hemoglobina.<sup>60, 89</sup> El volumen se calculó mediante el uso de ROIs (“region of interests”), que fueron segmentados de forma manual dibujando los contornos de las lesiones en cortes axiales en T2 y FLAIR. Cada ROI determinaba un área y el programa OsiriX calcula el volumen total de los ROIs dibujados por cada lesión en centímetros cúbicos. (Figura 1)<sup>36</sup>

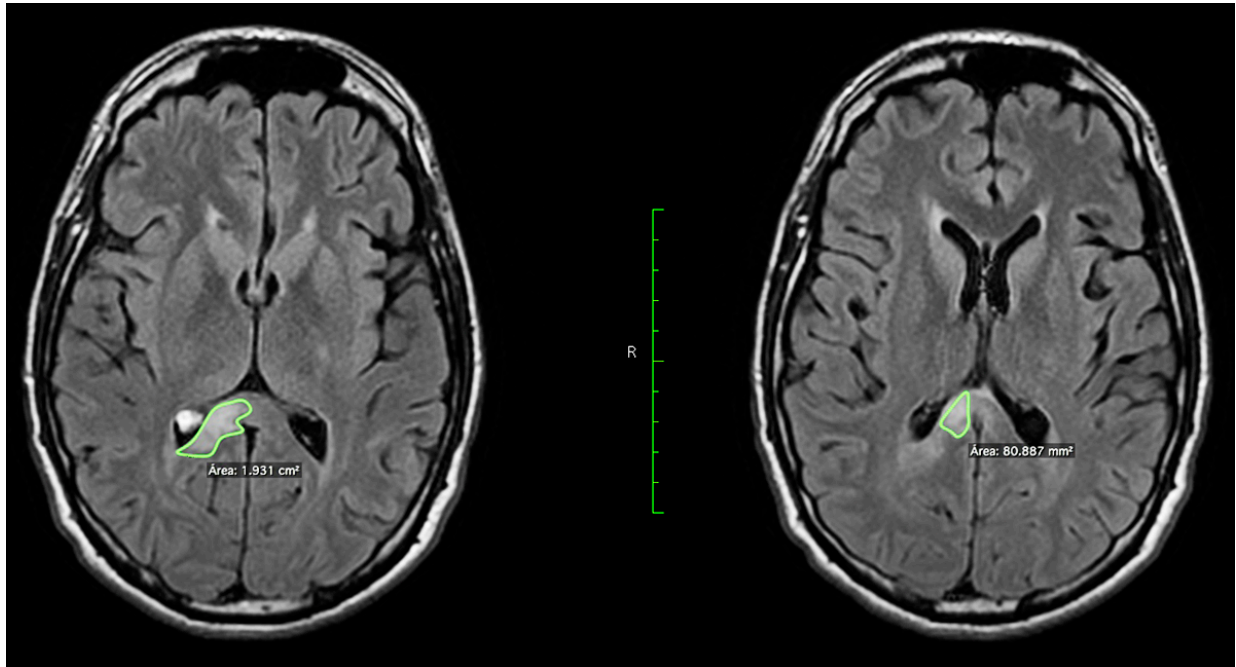


Figura 1. Cálculo de volumen de las lesiones: se dibujan los ROI de manera manual siguiendo el contorno de la lesión y el programa calcula el volumen final a partir del área de todos los ROIs dibujados.

De acuerdo con las características de RM convencional, las lesiones no hemorrágicas se definieron como áreas de aumento de señal o hiperintensas en T2 y FLAIR; y las hemorrágicas como focos de disminución de señal o hipointensas en eco de gradient T2\*. En las figuras 2 y 3 se muestran ejemplos de los diferentes tipos de lesiones encontradas en nuestra serie.

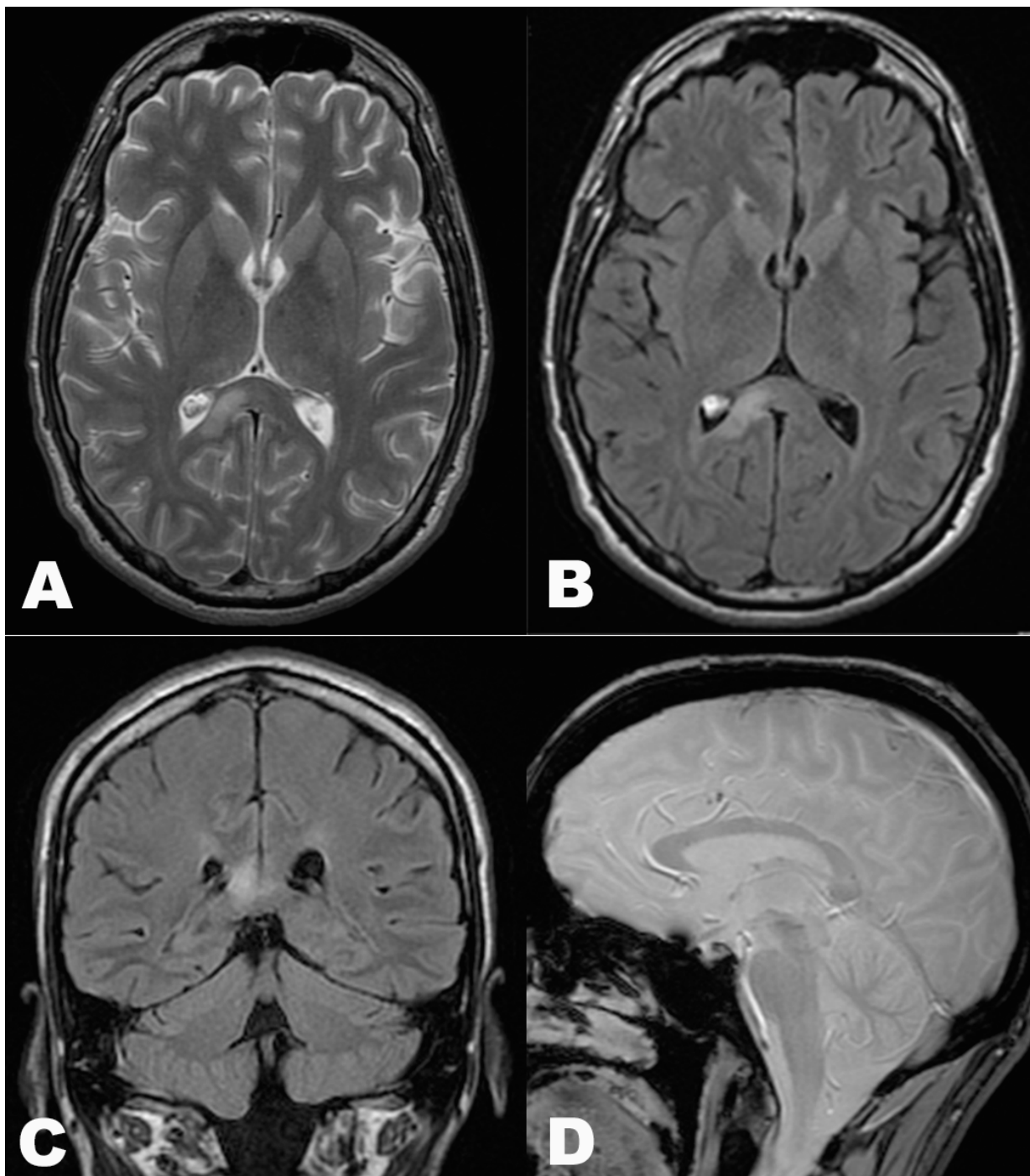


Figura 2. Lesión axonal difusa en el esplenio del cuerpo calloso. Todas las imágenes corresponden al mismo paciente, A: axial T2 con lesión hiperintensa no hemorrágica en el esplenio del CC. B: axial FLAIR y C: coronal FLAIR con lesión hiperintensa en el esplenio. D: sagital eco de gradiente donde se confirma el carácter no hemorrágico de la lesión.

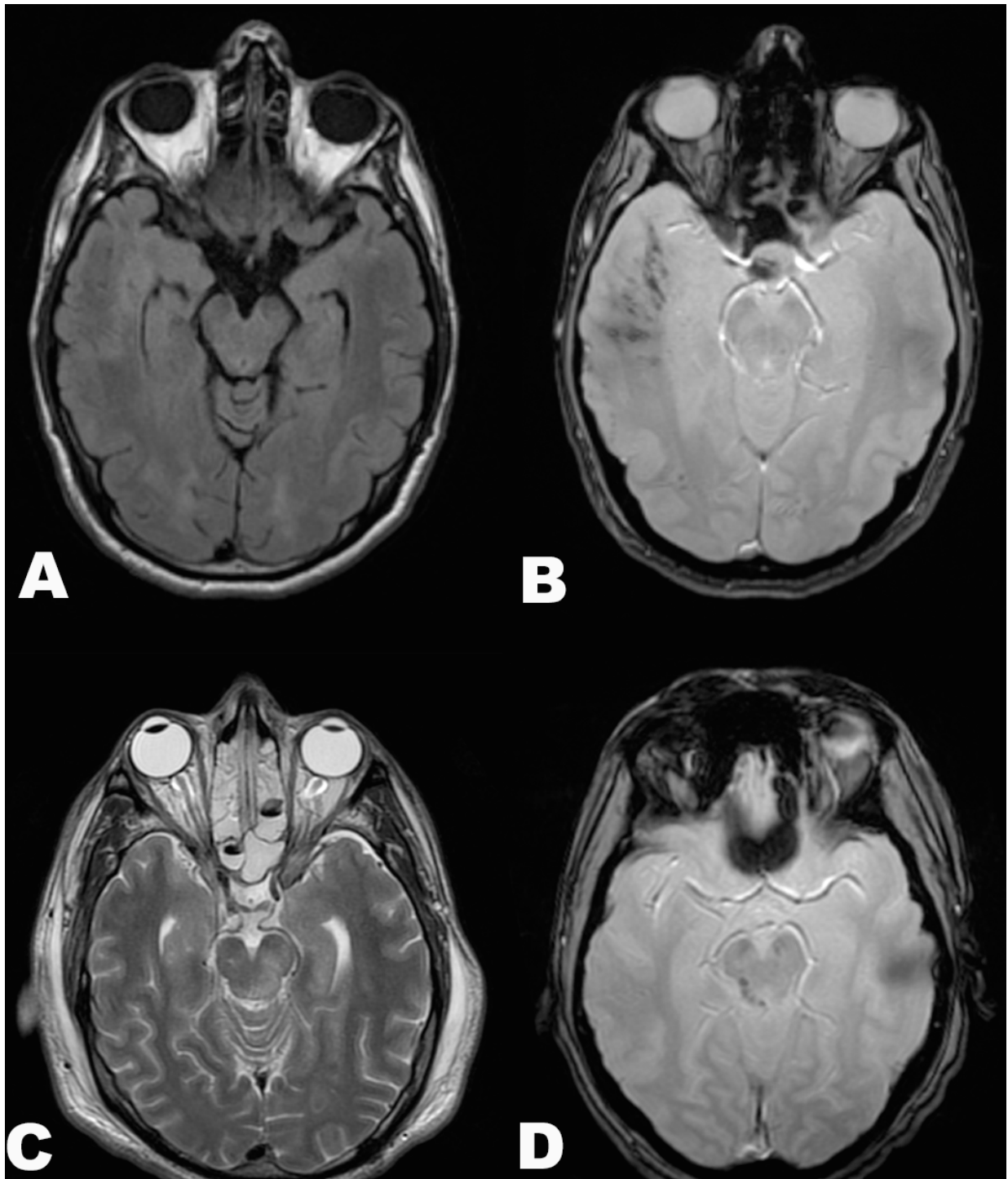


Figura 3. Ejemplos de lesión axonal difusa en varios pacientes. LAD a nivel subcortical en A y B. A: axial FLAIR donde no se observa lesión. B: axial eco de gradiente donde se visualizan las lesiones al ser hemorrágicas. C: Axial T2 con una lesión hiperintensa dorsal a nivel de mesencéfalo no hemorrágica. D: Axial eco de gradiente con LAD dorsal hemorrágica en mesencéfalo.

## **4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

En los tres estudios las variables se clasificaron en cuantitativas, cualitativas y ordinales. Se calcularon las medias correspondientes a las variables cuantitativas junto a la desviación estándar, y las variables categóricas se expresaron en frecuencias absolutas y relativas. Además se realizó un análisis descriptivo de las variables demográficas de la serie y de las lesiones visualizadas en los estudios de TC craneal inicial y de RM convencional de los pacientes incluidos con TCE grave.

Para todos los análisis estadísticos se ha empleado el programa SPSS v. 20.0 para Mac (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) y el programa STATA (StataCorp, Texas, USA, v12.1). Los valores inferiores de  $p < 0.05$  se consideraron estadísticamente significativos.

### **4.1. Valor pronóstico de las lesiones del CC en el TCE grave (ESTUDIO I)**

Las comparaciones de la evolución final de los enfermos en función de las características de las lesiones identificadas en las resonancias, se analizaron según la naturaleza de las variables resultado utilizadas, continua o dicotómica, de forma univariable y multivariable. Se realizó un estudio ANOVA para observar la relación de LAD (número y volumen de lesiones) con respecto a los distintos mecanismos lesionales. La relación entre las diferentes variables cualitativas epidemiológicas, clínicas y radiológicas con el pronóstico y la presencia de LAD fue valorada mediante una prueba de  $\chi^2$  para variables cualitativas y mediante estudio de correlaciones simples en variables cuantitativas. La evolución final de los enfermos se ha dicotomizado en buena evolución (GOSE 5, 6, 7 y 8) y mala evolución (GOSE 1, 2, 3 y 4). Se calcularon la sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo de cada

característica radiológica para las diferentes lesiones del CC, así como, su poder discriminativo de cara al pronóstico mediante el área bajo la curva ROC. Para el análisis multivariable se realizó una regresión logística binaria determinando la odds ratio (OR) correspondiente a cada característica radiológica de LAD.

#### **4.2. Importancia del uso de regresión ordinal para determinar el valor pronóstico de la lesión axonal difusa en el TCE Grave. (ESTUDIO II)**

En este estudio se realizó un análisis multivariable mediante los modelos de odds proporcional o de regresión ordinal ajustados a los factores pronósticos descritos en el estudio IMPACT: “Core model” (edad, valor motor de GCS, y reactividad pupilar) y “Extended model” (información TC y presencia de insultos secundarios).<sup>82, 83, 90</sup> El “Lab model” correspondiente a los valores de glucemia y hemoglobina de los enfermos no se pudo realizar dado que dichas variables no se encontraban recogidas en la base de datos. Los datos de TC craneal se agruparon según la clasificación de la TDCB en tres grupos (Grupo 1: lesiones tipo I y II, Grupo 2: lesiones tipo III y IV, Grupo 3: lesiones tipo V y VI). La variable evolución se dividió también en tres grupos según el GOSE: buena evolución (GOSE 7,8), discapacidad moderada (GOSE 5,6) y discapacidad severa/estado vegetativo persistente o muerte (GOSE 1,2,3,4).

La regresión ordinal es un modelo adecuado para estudiar variables ordinales como la evolución de los enfermos de nuestra serie pero requiere cumplir la suposición de proporcionalidad de la odds. Esta suposición es equivalente a decir que cualquier punto de corte en la escala de GOSE tendrá el mismo coeficiente de regresión logística binaria, es decir, la OR será proporcional para los tres grupos de enfermos.<sup>85, 91, 92</sup> Para poder demostrar dicha asunción la variable evolución se dicotomizó en dos grupos 1vs23 (mala evolución vs evolución intermedia y buena) y 12vs3 (mala e intermedia

evolución vs buena evolución), y empleamos análisis de regression logística binaria para desarrollar los modelos correspondientes a las respuestas dicotomizadas. Observamos que la odds ratio estimada permanecía constante, lo que aseguraba el empleo del modelo de regression ordinal en nuestra serie.<sup>93</sup> Además para terminar de comprobar la proporcionalidad de la odds ratio de nuestra serie se realizó el test de Brant tanto en el modelo con las variables del IMPACT como en el modelo con las variables radiológicas de los hallazgos de la RM.<sup>92</sup>

La asociación entre los hallazgos de RM y evolución se expresó mediante odds ratio. Se desarrollaron varios modelos de regresión ordinal usando las variables clásicas descritas en el IMPACT y añadiendo cada variable radiológica de RM una en una en cada modelo. Finalmente, se obtuvo un modelo pronóstico final con las variables de RM que presentaban las OR más altas.

El coeficiente de Harrel se uso para comparar la capacidad discriminatoria de cada modelo para predecir el pronóstico final de los enfermos. De este modo pudimos comprobar si añadiendo la información obtenida a partir de la RM obteníamos una mejor predicción pronóstica que con las variables del IMPACT exclusivamente. El coeficiente de Harrel se obtuvo mediante dos métodos que comparaban la eficacia pronóstica de cada modelo. El primero fue propuesto por Newson,<sup>94</sup> y compara el valor predictivo de supervivencia de dos modelos estadísticos. En este método el coeficiente de Harrel se calcula a partir de la predicción lineal de cada caso obtenida cuando se calcula el modelo. El segundo método consiste en calcular el índice ordinal c (ORC); que es un promedio pareado de todos los estadísticos c entre las diferentes categorías de la evolución de cada modelo.<sup>95</sup> En este sentido, el ORC se puede interpretar como la probabilidad de realizar un ranking correcto para dos casos de dos categorías de evolución que seleccionemos de manera aleatoria. Estos modelos pronósticos fueron

validados en la serie prospectiva de pacientes incluida en el estudio (muestra de validación). El coeficiente de Harrel y el ORC se calcularon para valorar la capacidad discriminatoria del modelo en la nueva muestra.

### **4.3. Estudio comparativo de las diferentes secuencias de RM convencional y su valor diagnóstico en la lesión axonal difusa. (ESTUDIO III)**

En este estudio hemos utilizado una escala de valoración subjetiva para definir la capacidad de detectar la presencia de LAD en cada secuencia dividiéndola en:

- Muy buena: cuando la secuencia permitía distinguir perfectamente las características y localización de las LAD.
- Adecuada: cuando permitía clasificarlas aunque la calidad de la imagen no fuera buena
- Mala: cuando no era posible identificar las LAD de manera correcta
- Artefactada: las secuencias que se encontraban artefactadas se descartaron para los análisis estadísticos.

La clasificación de Gentry y Firsching se ha descrito para cada secuencia y para cada paciente. El establecimiento del grado de concordancia entre las diferentes secuencias se determinó mediante el coeficiente kappa ponderado para Gentry o Firsching entre Gentry/Firsching de cada secuencia y el valor final de cada enfermo.

Para la comparación de los hallazgos según las clasificaciones de Gentry y Firsching en cada una de las secuencias se ha calculado el area bajo la curva ROC con respecto al pronóstico de los enfermos al año del traumatismo agrupado como buena evolución (GOS 4 y 5) y mala evolución (GOS 1, 2 y 3). También se ha establecido el coeficiente kappa para valorar el grado de concordancia interobservador.




Finalmente, hemos realizado un análisis multivariable con una regresión logística binaria ajustada a los factores pronósticos del IMPACT para establecer la relación entre la escala de Gentry y Firshing para cada secuencia de RM y el pronóstico final de los pacientes.

## RESULTADOS

**ESTUDIO I**

**Valor pronóstico de las lesiones del  
Cuerpo Calloso en el TCE Grave**

## Prognostic value of corpus callosum injuries in severe head trauma

Marta Cicuendez<sup>1</sup>  · Ana Castaño-León<sup>2</sup> · Ana Ramos<sup>3</sup> · Amaya Hilario<sup>3</sup> · Pedro A. Gómez<sup>2</sup> · Alfonso Lagares<sup>2</sup>

Received: 25 August 2016 / Accepted: 13 October 2016  
© Springer-Verlag Wien 2016

### Abstract

**Background** This study was performed to investigate the relationship between corpus callosum (CC) injury and prognosis in traumatic axonal injury (TAI).

**Method** We retrospectively reviewed 264 patients with severe head trauma who underwent a conventional MR imaging in the first 60 days after injury. They were selected from a prospectively collected database of 1048 patients with severe head trauma admitted in our hospital. TAI lesions were defined as areas of increased signal intensity on T2 and FLAIR or areas of decreased signal on gradient-echo T2. We attempted to determine whether any MR imaging findings of TAI lesions at CC could be related to prognosis. Neurological impairment was assessed at 1 year after injury by means of GOS-E (good outcome being GOS-E 4/5 and bad outcome being GOS-E <4). We adjusted the multivariable analysis for the prognostic factors according to the IMPACT studies: the Core model (age, motor score at admission, and pupillary

reactivity) and the Extended model (including CT information and second insults).

**Results** We found 97 patients (37 %) with TAI at CC and 167 patients (63 %) without CC lesions at MR. A total of 62 % of the patients with CC lesions had poor outcome, whereas 38 % showed good prognosis. The presence of TAI lesions at the corpus callosum was associated with poor outcome 1 year after brain trauma ( $p < 0.001$ , OR 3.8, 95 % CI: 2.04–7.06). The volume of CC lesions measured on T2 and FLAIR sequences was negatively correlated with the GOS-E after adjustment for independent prognostic factors ( $p = 0.01$ , OR 2.23, 95 % CI: 1.17–4.26). Also the presence of lesions at splenium was statistically related to worse prognosis ( $p = 0.002$ , OR 8.1, 95 % CI: 2.2–29.82). We did not find statistical significance in outcome between hemorrhagic and non-hemorrhagic CC lesions.

**Conclusions** The presence of CC is associated with a poor outcome. The total volume of the CC lesion is an independent prognostic factor for poor outcome in severe head trauma.

**Electronic supplementary material** The online version of this article (doi:10.1007/s00701-016-3000-4) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Marta Cicuendez  
marta.cicuendez@gmail.com

<sup>1</sup> Department of Neurosurgery, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

<sup>2</sup> Department of Neurosurgery, Instituto de Investigación i+12, Hospital Universitario 12 de Octubre, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain

<sup>3</sup> Department of Neuroradiology, Hospital Universitario 12 de Octubre, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain

**Keywords** Traumatic axonal injury · Corpus callosum injury · Traumatic brain injury · Severe head trauma · Magnetic resonance imaging

### Introduction

Traumatic brain injury (TBI) is a major economic and social problem in all countries as it provokes significant cognitive, physical, and emotional disabilities [8, 11, 15]. Traumatic axonal injury (TAI) is commonly found in TBI, and it has been related to prognosis and the patient's quality of life. TAI lesions can occur in the cerebral hemispheres, corpus callosum, basal ganglia, thalamus, brain stem, and cerebellum [1, 19].

The corpus callosum (CC) is one of the common sites of TAI, and its involvement is an indicator of worse prognosis. It has been reported that reducing the integrity of the CC after TBI may disrupt the connectivity between bilateral frontoparietal neural networks underlying cognitive functions, such as working memory, bimanual coordination, and executive function processes [3, 30].

According to the International Mission for Prognosis and Clinical Trial study, accurate neuroradiologic diagnostic evaluation represents a potential prognostic factor in TBI [9, 22]. Although computerized tomography (CT) is the imaging technique of choice in TBI [17], magnetic resonance (MR) is more sensitive for detecting TAI lesions [9, 13]. The relationship between CC injury and outcome in severe head trauma has been reported by many authors before [4, 6, 7, 26] but few studies have been done with conventional MR in subacute phase. In fact, the importance of the volume of the lesion and the location of the injury inside the CC has not been properly examined [10, 20].

The aim of this study is to correlate corpus callosum injuries detected by conventional MR in subacute phase with outcome at 12 months after severe TBI. We hypothesized that a corpus callosum lesion is associated with a poor outcome; thus, we attempted to determine whether any particular MR imaging findings could be related to a worse prognosis.

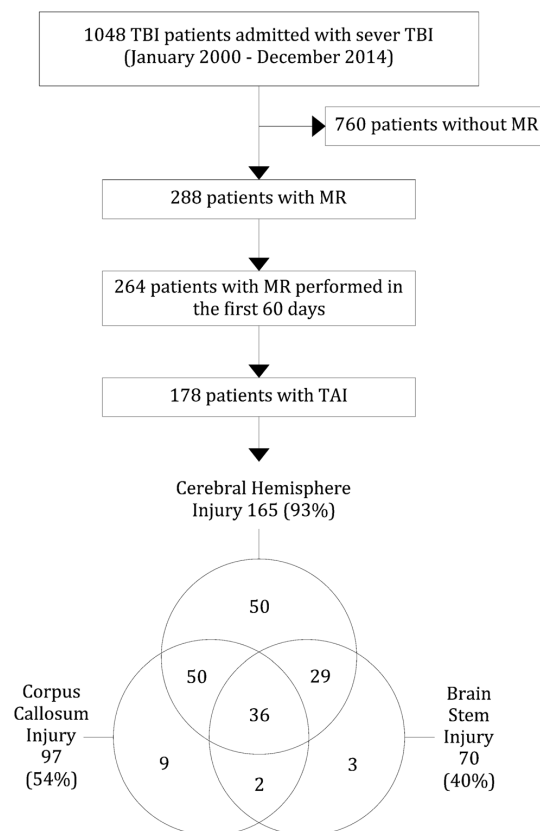
## Methods and materials

The study design was a retrospective review of a prospectively collected database. It was conducted in compliance with medical ethical guidelines and applicable patient privacy regulations.

### Patients and data collection

We retrospectively investigated data from 264 patients with severe head trauma who underwent a conventional MR imaging in the first 60 days after injury. They were selected from a prospectively registered cohort of 1048 consecutive patients with severe head injury admitted to our hospital from 1 January 2000 to 1 December 2014 (Fig. 1). Severe head trauma is defined as patients with a Glasgow Coma Scale (GCS) score of 8 or less after non-surgical resuscitation at admission or GCS deterioration to 8 or less within 48 h after TBI. All of the patients fulfilled the inclusion criteria, which were: (1) patient aged 15 or over; (2) patients with severe head trauma; (3) survival longer than 48 h after trauma; (4) performance of an MR in the first 60 days after head injury; (5) no signs of brain death at admission.

The exclusion criteria included pediatric population, penetrating gunshot wounds, death prior to performing a CT scan and intubated patients whose level of awareness improved to



**Fig. 1** Severe traumatic brain injury (TBI) patients admitted to the Department of Neurosurgery, Hospital 12 de Octubre (Madrid, Spain) during the study period. Flow chart of the inclusion criteria as well as the final number of patients with traumatic axonal injury (TAI)

the point of responding to orders after sedation withdrawal or after the effect of intoxication waned.

Data were collected by medical personnel at hospital admission. The collected variables included age, sex, mechanism of injury, presence of severe extracranial injury, pupil examination, and postresuscitation level of consciousness expressed by the GCS and its motor subscale. Findings from the admission CT scan were recorded following the Traumatic Coma Data Bank [17].

Medical treatment was performed in the multiple trauma specialty ICU at our hospital. The patients were treated according to internationally accepted guidelines [23]. Neurological impairment was assessed at 1 year after injury by means of the Extended Glasgow Outcome Score (GOS-E) [31].

### Imaging protocol

MR imaging was performed in the subacute phase of head injury in 288 patients. A total of 207 studies were performed

during the first 30 days and 57 during the first 60 days after TBI (mean  $21 \pm 12$  days); 24 studies were excluded from the analyses because they were performed in the late subacute phase (more than 2 months after trauma).

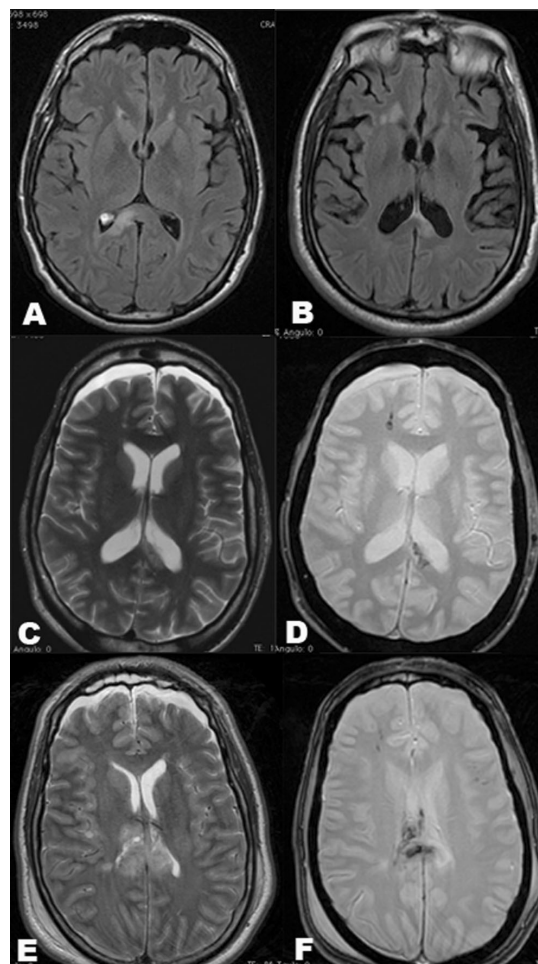
Imaging was performed on a 1.5-T scanner (Signa Excite; GE Healthcare, Milwaukee, WI). The MR imaging protocol consisted of a three-plane localizer sequence, sagittal T1-weighted with an inversion recovery technique (TR, 2000; minimum TE 8–48; inversion recovery, 750; NEX, 2;  $320 \times 256$  matrix), axial T2-weighted fast spin-echo (TR, 4000; TE, 85; echo-train length, 12; NEX, 2;  $320 \times 256$  matrix), axial and coronal FLAIR (TR, 10,000; TE, 145; TI, 2200; NEX, 1; variable bandwidth, 20;  $256 \times 224$  matrix), and gradient-echo T2 images in the axial and sagittal planes (TR, 550; TE, 18; flip angle, 28; NEX, 2; variable bandwidth, 15;  $256 \times 192$  matrix). All data were obtained by using 4-mm-thick sections with a 1-mm skip and an FOV of  $24 \times 24$  cm (Fig. 1).

### Image analysis

The first author (MC), in cooperation with an experienced neuroradiologist (AR), characterized traumatic axonal injuries based on visual inspection according to their location: subcortical white matter, basal ganglia, corpus callosum, and brain stem. Cortical contusions were excluded in the analysis, and only pure TAI lesions were included in the study. Corpus callosum injuries were classified by predefined variables (site, number of lesions on T2\*GRE, T2, FLAIR sequences and the volume of the lesion on FLAIR and T2 sequences). All were blinded to patient identification, clinical information, and time of examination.

Corpus callosum lesions were classified as (1) hemorrhagic or nonhemorrhagic, (2) mild, moderate, or severe lesions (according to subjective measurement of CC lesion volume), (3) genu, splenium, or body involvement, (4) total number of lesions, and (5) total volume of the lesions. Based on injury characteristics on conventional imaging sequences, nonhemorrhagic lesions were defined as areas of increased signal intensity on T2 and FLAIR, and hemorrhagic injuries were described as foci of decreased signal on gradient-echo T2. Illustrations of the different CC injuries are shown in Fig. 2.

The CC lesions were measured on T2 and FLAIR sequences. The volume of the lesions was calculated using an OsiriX v.5.8.2 DICOM viewer. The axial FLAIR and T2 sequences were loaded in the system, and the lesions were segmented manually by drawing contours around them in order to define the different regions of interest (ROIs). The system computes the area of the ROI and the total volume of this group of ROIs in cubic centimeters (Fig. 3). The volume of the lesions on gradient-echo T2 sequences was not measured because it is strongly influenced by the properties of the

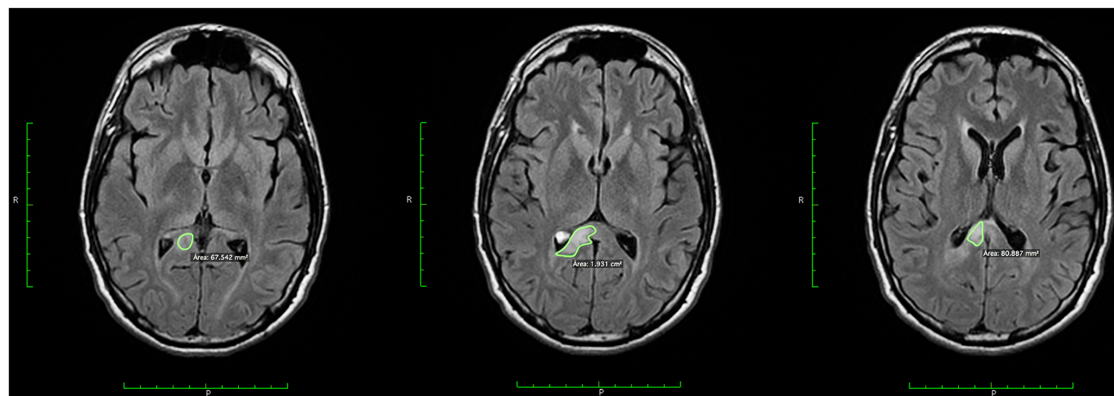


**Fig. 2** Illustrations depicting the different types of CC injury observed with subacute MR imaging in severe traumatic brain injury. Axial FLAIR images of non-hemorrhagic lesions at the splenium (a, b). Hemorrhagic CC lesion, axial T2-weighted images demonstrate hemorrhagic CC lesion (c); gradient-echo T2 images in the axial plane show hemorrhagic lesions (d) (hypointensity indicates foci of hemosiderin deposition). Severe CC hemorrhagic lesion on axial T2 sequence (e) and axial gradient-echo T2 images (f). The arrows point to TAI lesions at the corpus callosum

imaging sequence and the MR system because of the magnetic susceptibility of hemoglobin degradation products [18, 21].

### Statistical analysis

A descriptive analysis of the epidemiologic characteristics of patients presenting with corpus callosum injuries at MR imaging was performed. For the purpose of statistical analysis, the outcome was dichotomized into two groups: good outcome (GOS-E 5, 6, 7, 8) and poor outcome (GOS-E 1, 2, 3, 4).



**Fig. 3** The figure shows how the different regions of interest (ROI) were drawn manually. The system calculates the area of each ROI and the total volume of the lesion. The three images are of the same patient at different levels

The paired sample *t*-test for continuous variables was used to investigate a relation between mechanism of injury and number and volume of lesions in CC. The relationships between the different epidemiologic and clinical variables, as well as MR imaging findings of CC injuries and outcome, were explored by univariate analysis using the  $\chi^2$  test and by multivariate analysis using logistic regression analysis. We adjusted the multivariate analysis for the prognostic factors according to the IMPACT studies: the Core model (age, motor score at admission, and pupillary reactivity) and the Extended model (including CT information and second insults) [16, 25, 29]. We could not perform the Lab model because glucose and hemoglobin values were not recorded in our series.

The odds ratios, sensitivity, specificity, and positive predictive value for poor and good outcome were calculated for each MR imaging characteristic of CC lesions, as well as their discriminative capacity by the area under the ROC curve. All of these parameters were also calculated for different combinations of the imaging features of CC lesions depicted by MR, with the purpose of knowing which combination had the highest predictive value.

Statistical analyses were performed using the SPSS program (IBM SPSS Statistics v20.0.0). *P* values of less than 0.05 were considered statistically significant.

## Results

### Patients with traumatic axonal injury

In our study group of 264 patients with severe head trauma, 65 % (178 patients) presented with traumatic axonal injury on conventional MR imaging. All studies were performed in the first 60 days after TBI; 78 % were done during the first 4 weeks after trauma (mean  $21 \pm 12$  days).

In this group of 178 patients with traumatic axonal injury, 54 % (97 patients) had lesions in the corpus callosum, while 93 % (165 patients) showed cerebral hemisphere injuries (subcortical white matter and basal ganglia TAI lesions) and 40 % (70 patients) had brain stem injuries. In the group of cerebral hemisphere injuries, 50 patients had only lesions in this location, while 50 patients had lesions in the cerebral hemisphere and CC and 29 in the brain stem and cerebral hemisphere. Only nine patients had lesions exclusively at the CC, three patients had isolated brain stem injury, and two patients had both lesions at the CC and brain stem without cerebral hemisphere injury. Finally, a total of 36 cases presented with lesions at the three locations (Fig. 1).

The predominant mechanism of injury in our series of severe TBI was high-energy impact trauma. We observed that traffic accidents were associated with corpus callosum involvement ( $p = 0.03$ ). Patients who experience traffic crashes are more likely to present a higher number of lesions and a bigger volume in the corpus callosum on MR studies ( $p < 0.02$ ).

The patient population of our series was predominantly young (mean age 36 years; interquartile range 26–45) and male (79 % males and 21 % females). Initial GCS was correlated to the number and volume of lesions in the corpus callosum ( $p < 0.001$ ). The mean GCS of patients with CC lesions was 5, while the rest of the patients of our series of severe head trauma without CC injuries presented with a mean GCS value of 7.

The different types of lesions visualized in CT at admission (subdural hematoma, epidural hematoma, contusion, subarachnoid hemorrhage, intraventricular hemorrhage) were analyzed according to TAI and CC injury. We found that intraventricular hemorrhage on CT scans was related to the presence of TAI ( $p = 0.04$ ) and CC injury ( $p = 0.009$ ), but there was not an association with outcome in our series. The most frequent lesion in both groups was diffuse injury (Traumatic



Coma Data Bank type II). Demographic and injury-related characteristics are shown in Table 1.

Comparisons were made between the group of patients with MR done in the subacute phase and the group of patients in whom MR was not performed. There were differences in age, the mean age being 10 years lower in patients in whom MR was performed ( $36.1 \pm 14$  years in patients with MR vs.  $45.3 \pm 20.7$  years,  $p < 0.001$ ). Also there were statistical differences in the mechanism of injury, traffic accidents being predominant in the MR group ( $p < 0.001$ ), but pupillary abnormality and second insults were more frequent in the group of patients without MR ( $p < 0.001$ ). Mortality was much higher in the group of patients without MR (53 % vs. 12 %,  $p < 0.001$ ), but if we excluded these patients from the analyses there were no statistical differences between groups in final outcome. Neither were statistical differences in sex distribution, initial GCS, or the presence of intraventricular hemorrhage in the first CT at admission (patient characteristics of both groups are summarized in the additional electronic supplementary material, ESM\_1).

**Table 1** Demographic and injury-related characteristics and outcomes of the total series of severe TBI patients divided according to CC lesions detected by MR images

Demographic characteristics	CC lesion n = 97	No CC lesion n = 167	P value
Sex			
Male	73 (75 %)	136 (81 %)	NS
Female	24 (25 %)	31 (19 %)	
Mechanism of injury			
Traffic	72 (74 %)	100 (60 %)	0.03
Fall	15 (16 %)	49 (29 %)	
Impact/others	10 (10 %)	18 (11 %)	
Pupillary abnormality	25 (26 %)	18 (11 %)	0.02
GCS at admission			
3	56 (58 %)	80 (48 %)	<0.001
4	6 (6 %)	5 (3 %)	
5	7 (7 %)	5 (3 %)	
6	13 (13 %)	19 (11 %)	
7	10 (10 %)	18 (11 %)	
8	2 (2 %)	11 (7 %)	
> 8	3 (3 %)	29 (17 %)	
Hypotension/hypoxia	27 (28 %)	32 (19 %)	0.02
TCDB CT classification			
Type I–II	65 (67 %)	112 (67 %)	NS
Type III–IV	8 (8 %)	6 (3 %)	
Type V–VI	24 (25 %)	49 (30 %)	
Intraventricular hemorrhage	49 (51 %)	57 (34 %)	0.01

P values for the differences in characteristics between patients with and without a CC lesion

TCDB Traumatic Coma Data Bank, NS not a statistically significant difference

### Patients with corpus callosum injury

If we analyzed the group of patients with CC injury alone, we found that the patients were younger (mean age 33 years; interquartile range 23–40) and predominantly male (75 % males and 25 % females). The CC lesions were divided subjectively into: mild (38 %), moderate (46 %), and severe (15 %). Nonhemorrhagic lesions were more frequent (65 %) than hemorrhagic lesions (35 %). We classified CC lesions according to their location inside the corpus callosum. The most frequent location was the splenium (56 %), followed by 23 % of lesions affecting both the splenium and body. In 21 % of patients the lesion was just in the body of the CC, and only one patient presented a lesion at the genu of the CC (Table 2).

We counted the number of lesions in the CC and the total volume in each sequence of all MR studies. The maximum number of lesions in the CC counted in the same patient was three. The mean volume of the lesions was measured on T2 and FLAIR sequences, and the mean volume was  $0.36 \pm 1.27$  cc on T2 sequences and  $0.49 \pm 1.59$  cc on FLAIR. Hemorrhagic lesions in CC were less frequent but bigger than nonhemorrhagic lesions. The mean volume of hemorrhagic lesions on T2 sequences was  $1.73 \pm 2.99$  cc and  $2.34 \pm 3.39$  cc on FLAIR, whereas nonhemorrhagic lesions had  $0.57 \pm 0.78$  cc on T2 and  $0.79 \pm 1.33$  cc on FLAIR images. We also found that patients without cerebral hemisphere injuries presented smaller CC lesions (mean volume  $0.52 \pm 0.67$  cc) than patients with lesions in both locations (mean volume  $1.03 \pm 2$  cc). Table 2 summarizes MR imaging features of CC lesions.

The presence of traumatic axonal injury at the corpus callosum was associated with poor outcome at 1 year after brain trauma ( $p < 0.001$ , OR 3.8, 95 % CI: 2.04–7.06, sensitivity 54 %, specificity 74 %). A total of 62 % of the patients with CC lesions had poor outcome, whereas 38 % showed good prognosis. In the group of patients without CC lesions, we found that 64 % of the patients experienced good outcome.

**Table 2** MR features of CC lesions in 97 patients with severe head injury related to outcome

MR findings	Patients	Volume T2	Volume FLAIR
Hemorrhagic	34 (35 %)	$1.73 \pm 2.99$ cc	$2.34 \pm 3.39$ cc
Nonhemorrhagic	63 (65 %)	$0.57 \pm 0.78$ cc	$0.79 \pm 1.33$
CC location			
Genu	1 (1 %)	1.96 cc	2.96 cc
Body	20 (21 %)	$1.31 \pm 3.45$ cc	$1.8 \pm 3.99$ cc
Splenium*	54 (56 %)	$0.39 \pm 0.51$ cc	$0.49 \pm 0.62$ cc
Body and splenium*	22 (23 %)	$2.04 \pm 1.89$ cc	$2.78 \pm 2.54$ cc
Total	97 (100 %)	$0.36 \pm 1.27$ cc *	$0.49 \pm 1.59$ cc *

\*Statistical significance in univariable analyses,  $p < 0.05$



The positive predictive value (PPV) of a poor prognosis having a CC lesion was 66 %. Despite similar basic characteristics, the outcome of patients suffering CC injury is worse than that of patients suffering no CC lesions.

We did not find significant differences in outcome between hemorrhagic and nonhemorrhagic CC lesions ( $p = 0.2$ ), nor were there significant differences among mild, moderate, and severe lesions ( $p = 0.26$ ).

The location of the CC lesion at the splenium was statistically related to worse prognosis. If we compare patients with CC injury with the rest of the patients with TBI in our series, we saw that patients with splenium lesions presented worse outcomes ( $p < 0.001$ , OR = 5.93, 95 % CI: 3.02–11.66; sensitivity 47 %, specificity 83 %, PPV 65 %). Patients with lesions affecting both the splenium and body of the CC also had a worse prognosis ( $p < 0.001$ , OR = 7.17, 95 % CI: 2.38–21.66, sensitivity 17 %, specificity 96 %). We observed that splenium lesions were related to dorsal brain stem injuries ( $p < 0.001$ ), which are also associated with poor outcome. The addition of a splenium lesion and dorsal brain stem injury was present in 16 patients of our series, and it showed a higher odds ratio for poor outcome than the splenium lesion alone ( $p = 0.003$ , OR 7.37, 95 % CI: 1.94–28.01, sensitivity 13 %, specificity 63 %). We obtained a PPV for poor prognosis of 76 % when the splenium and body lesions in the CC were present in the same study. The highest PPV for poor outcome was 81 % when the splenium lesion and dorsal brain stem injury were present in the same patient.

### Multivariable analyses

Not all patients with corpus callosum injuries detectable by MR showed a dismal prognosis; 38 % had a favorable outcome expressed by the GOS-E scale. However, we observed that the volume of these lesions was associated with the final prognosis ( $p < 0.05$ ). We performed a multivariable analysis in the 97 patients with CC lesions, choosing the volume measurements on T2 sequences. We observed that the volume of the CC lesions negatively correlated with the GOS-E after adjustment for prognostic factors according to the IMPACT studies [16, 25, 29]. In the Core model (age, motor score at admission, and pupillary reactivity), the volume of the CC lesion was associated with poor outcome ( $p = 0.01$ , OR 2.21, 95 % CI: 1.19–4.11). It also reached statistical significance in the Extended model (including CT information and second insults) ( $p = 0.01$ , OR 2.23, 95 % CI: 1.17–4.26) (Table 3).

After performing these multivariable analyses, we also confirmed that the presence of lesions at the splenium was associated with worse outcome in the 97 patients with CC lesion ( $p = 0.002$ , OR 8.1, 95 % CI: 2.2–29.82). In this group, we found that the addition of a splenium injury and dorsal lesion at the brain stem was close to the margin of statistical

**Table 3** Multivariate logistic regression analysis in 97 patients with CC lesions. The model predicts outcome with multivariate logistic regression. Values are given in odds ratios (ORs), Nagelkerke  $R^2$ , and 95 % confidence intervals (CIs). Significant  $p$  values are in bold ( $p < 0.05$ )

MR findings	OR (95 % CI)	$R^2$	$P$ value
Hemorrhagic	1.18 (0.46–3.01)	0.1	0.73
CC lesion number T2	1.64 (0.82–3.32)	0.2	0.16
CC lesion volume T2	2.24 (1.18–4.25)	0.3	<b>0.01</b>
Splenium	8.1 (2.23–29.47)	0.3	<b>&lt;0.001</b>
Splenium + dorsal	3.89 (0.93–16.2)	0.2	0.06

The model predicts prognosis with multivariate logistic regression, with the indicated variable as a covariate together with core prognostic factors (age, GCS, and pupil dilation) and Extended prognosis factors (CT information and second insults). The GOS scale was dichotomized and analyzed as a dependent variable, thus predicting the worse outcome category. Values are given in odds ratios (ORs), Nagelkerke  $R^2$ , and 95 % confidence intervals (CIs)

significance ( $p = 0.06$ , OR 3.89, 95 % CI: 0.93–16.19) after adjustment for prognostic risk factors.

We have also calculated the area under the ROC curve (AUC) for the IMPACT model and for our model adding the volume of the CC lesion and the presence of a splenium lesion to the Core and Extended models. The AUC for the IMPACT model was 0.71 (95 % CI: 0.61–0.82,  $p < 0.001$ , Nagelkerke  $R^2$  0.18) and for the model including the volume of the CC lesion and presence of a splenium lesion was 0.83 (95 % CI: 0.76–0.91,  $p < 0.001$ , Nagelkerke  $R^2$  0.41). This result supports our hypothesis that MR findings added prognostic information in TBI patients.

### DISCUSSION

There are few studies on conventional MR that correlate MR findings in TBI and outcome [9, 12, 14, 19, 21]. Moreover, most of the recent studies of CC injury in TBI have been performed with DTI and tractography [10, 20], which are very precise for detecting white matter injury, but are very complex techniques that increase the time and cost of the studies [30]. Nowadays, almost all centers have a 1.5-T MR, which can perform conventional studies that provide useful information about TAI in TBI patients. We analyzed these image findings in our series in order to identify patients at high risk of poor outcome.

First, we compared the final outcome of the patients with severe head trauma according to the presence or absence of CC injury. As other authors have reported before [1, 5], patients with CC lesions at MR imaging experienced a worse outcome than those who only had traumatic injuries in the cerebral hemispheres. Also, corpus callosum injury was correlated to high-energy impact trauma and traffic accidents. Patients who have traffic crashes are more likely to present a

higher number of lesions and more extensive injury in the corpus callosum at MR studies ( $p < 0.02$ ).

Second, we analyzed the different patterns of corpus callosum injury. We observed that the most frequent part of the CC affected was the splenium (79 %). This injury location was associated with outcome as it occurs with posterior lesions in brain stem injury [9, 12]. Besides the fact that the association of splenium and body lesions correlates with a poor prognosis, we have also demonstrated that a greater extent of corpus callosum injury was related to worse outcome.

In our series, we saw that the presence of splenium lesions was also related to dorsal brain stem injuries, which is also associated with worse prognosis. In fact, patients with both lesions at the same time are at higher risk of poor outcome ( $p = 0.002$ , OR 7.27 IC: 2–26.27, sensitivity 13 %, specificity 98 %, PPV of 81 %), which is in line with previous studies that report a PPV of 85 % for dorsal brain stem injury [9]. These findings support the Ommaya-Gennarelli model, in which the depth of brain injury correlates with TBI morbidity and mortality [2, 24].

In our study, CC lesions were predominantly nonhemorrhagic (65 %), and 63 % of the total patients with CC injury experienced poor outcome. However, the presence of hemorrhage did not improve outcome prediction. We are therefore in agreement with the results published by Moen et al. [19], who did not find correlation between the number of microhemorrhagic lesions in the CC visualized on gradient-echo T2 sequences and final outcome. Also Chastain et al. [2] and Scheid et al. [28] found no association between the number of callosal microhemorrhagic lesions and prognosis.

Finally, in our work we observed that the volume of T2 and FLAIR lesions in the corpus callosum was related to prognosis after brain trauma. Our findings are consistent with previous results of Moen et al. [19] who found that both lesion measurements improve outcome prediction in a series of 64 patients with severe TBI (42 with CC injury). Also Pierallini et al. [27] evaluated FLAIR lesions in 37 patients with severe TBI and concluded that the volume of the lesion in the CC correlated significantly with both disability and cognition.

This is one of the largest series published that evaluates corpus callosum injuries in severe head trauma. Our work confirms the importance of MR imaging in the subacute phase (4 weeks) in predicting outcome in TBI. Furthermore, our study highlights the importance of splenium involvement in CC injury. The addition of a CC lesion to dorsal brain stem injury showed the highest odds ratio and the best discriminatory capability for poor outcome. We concluded that the total volume of the CC lesion is an independent prognostic risk factor for poor outcome in severe head trauma.

There are some limitations to our study. First, the major limitation of our series is that it was performed on a selected group of patients as our study included mainly patients surviving the injury. In addition, the median time between

trauma and MR imaging was 21 days, which meant that some patients had relatively lengthy gaps between trauma and MR imaging (maximum of 60 days) and parenchymal changes may occur during this time period. It has been reported that TAI lesions disappeared during the first 3 months, especially nonhemorrhagic lesions [21]. It is important to perform MR studies during the first 4 weeks after brain trauma in order to avoid attenuation of TAI lesions and improve outcome prediction.

Another limitation is that out of the overall cohort of 264 patients, just over a third (97 patients) had lesions in the corpus callosum. Consequently, the findings are related to a smaller group out of all patients with severe TBI initially undergoing conventional MR imaging. Despite this limitation, this is one of the largest series published with CC injury. More studies with larger groups of patients are needed to assess prognostic factors in severe TBI.

## Conclusions

Despite postinjury heterogeneity in TBI, the presence of CC injury on conventional MR study is related to high-energy impact trauma and poor prognosis, but not all patients with corpus callosum injury experienced a poor outcome. As our results suggest, prognosis worsens in direct relationship to the extent of CC injury. The volume of the corpus callosum lesion is crucial, and it is related significantly to outcome in severe head trauma.

Our study also highlights the importance of splenium involvement in CC injury, which is associated with worse prognosis. In fact, the addition of a splenium lesion and dorsal brain stem injury showed the highest predictive value for poor outcome, confirming Ommaya's model.

## Compliance with ethical standards

**Funding sources** This research was jointly funded by the ISCIII and FEDER European institutions, with FIS project number PI14/0157. The sponsor had no role in the design or conduct of this research.

**Conflict of interest** All authors certify that they have no affiliations with or involvement in any organization or entity with any financial interest (such as honoraria; educational grants; participation in speakers' bureaus; membership, employment, consultancies, stock ownership, or other equity interest; and expert testimony or patent-licensing arrangements) or non-financial interest (such as personal or professional relationships, affiliations, knowledge or beliefs) in the subject matter or materials discussed in this manuscript.

**Ethical approval** All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. For this type of study formal consent is not required.

## References

- Adams JH, Doyle D, Ford I, Gennarelli TA, Graham DI, McLellan DR (1989) Diffuse axonal injury in head injury: definition, diagnosis and grading. *Histopathology* 15:49–59
- Chastain CA, Oyoyo UE, Zipperman M, Joo E, Ashwal S, Shutter LA, Tong KA (2009) Predicting outcomes of traumatic brain injury by imaging modality and injury distribution. *J Neurotrauma* 26:1183–1196
- Dennis EL, Ellis MU, Marion SD, Jin Y, Moran L, Olsen A, Kernan C, Babikian T, Mink R, Babbitt C, Johnson J, Giza CC, Thompson PM, Asamow RF (2015) Callosal function in pediatric traumatic brain injury linked to disrupted white matter integrity. *J Neurosci* 35:10202–10211
- Firsching R, Woischneck D, Diedrich M, Klein S, Ruckert A, Wittig H, Dohring W (1998) Early magnetic resonance imaging of brainstem lesions after severe head injury. *J Neurosurg* 89:707–712
- Firsching R, Woischneck D, Klein S, Reissberg S, Dohring W, Peters B (2001) Classification of severe head injury based on magnetic resonance imaging. *Acta Neurochir* 143:263–271
- Gentry LR, Godersky JC, Thompson B (1988) MR imaging of head trauma: review of the distribution and radiopathologic features of traumatic lesions. *AJR Am J Roentgenol* 150:663–672
- Gentry LR, Thompson B, Godersky JC (1988) Trauma to the corpus callosum: MR features. *AJNR Am J Neuroradiol* 9:1129–1138
- Gomez PA, Castano-Leon AM, de-la-Cruz J, Lora D, Lagares A (2014) Trends in epidemiological and clinical characteristics in severe traumatic brain injury: analysis of the past 25 years of a single centre data base. *Neurocirugia* 25:199–210
- Hilario A, Ramos A, Millan JM, Salvador E, Gomez PA, Cicuendez M, Diez-Lobato R, Lagares A (2012) Severe traumatic head injury: prognostic value of brain stem injuries detected at MRI. *AJNR Am J Neuroradiol* 33:1925–1931
- Hulkower MB, Poliak DB, Rosenbaum SB, Zimmerman ME, Lipton ML (2013) A decade of DTI in traumatic brain injury: 10 years and 100 articles later. *AJNR Am J Neuroradiol* 34:2064–2074
- Jennett B (1996) Epidemiology of head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60:362–369
- Kampf A, Schmutzhard E, Franz G, Pfausler B, Haring HP, Ulmer H, Felber S, Golaszewski S, Aichner F (1998) Prediction of recovery from post-traumatic vegetative state with cerebral magnetic-resonance imaging. *Lancet* 351:1763–1767
- Lagares A, Ramos A, Alday R, Ballenilla F, Perez-Nunez A, Arrese I, Alen JF, Pascual B, Kaen A, Gomez PA, Lobato RD (2006) Magnetic resonance in moderate and severe head injury: comparative study of CT and MR findings. Characteristics related to the presence and location of diffuse axonal injury in MR. *Neurocirugia* 17:105–118
- Lagares A, Ramos A, Perez-Nunez A, Ballenilla F, Alday R, Gomez PA, Kaen A, Lobato RD (2009) The role of MR imaging in assessing prognosis after severe and moderate head injury. *Acta Neurochir* 151:341–356
- Leibson CL, Brown AW, Ransom JE, Diehl NN, Perkins PK, Mandrekar J, Malec JF (2011) Incidence of traumatic brain injury across the full disease spectrum: a population-based medical record review study. *Epidemiology* 22:836–844
- Maas AI, Murray GD, Roozenbeek B, Lingsma HF, Butcher I, McHugh GS, Weir J, Lu J, Steyerberg EW, International Mission on Prognosis Analysis of Clinical Trials in Traumatic Brain Injury Study G (2013) Advancing care for traumatic brain injury: findings from the IMPACT studies and perspectives on future research. *Lancet Neurol* 12:1200–1210
- Marshall LF, Marshall SB, Klauber MR, Van Berkum CM, Eisenberg H, Jane JA, Luerssen TG, Marmarou A, Foulkes MA (1992) The diagnosis of head injury requires a classification based on computed axial tomography. *J Neurotrauma* 9(Suppl 1):S287–292
- Messori A, Polonara G, Mabilgia C, Salvolini U (2003) Is haemosiderin visible indefinitely on gradient-echo MRI following traumatic intracerebral haemorrhage? *Neuroradiology* 45:881–886
- Moen KG, Brezova V, Skandsen T, Haberg AK, Folvik M, Vik A (2014) Traumatic axonal injury: the prognostic value of lesion load in corpus callosum, brain stem, and thalamus in different magnetic resonance imaging sequences. *J Neurotrauma* 31:1486–1496
- Moen KG, Haberg AK, Skandsen T, Finnanger TG, Vik A (2014) A longitudinal magnetic resonance imaging study of the apparent diffusion coefficient values in corpus callosum during the first year after traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 31:56–63
- Moen KG, Skandsen T, Folvik M, Brezova V, Kvistad KA, Rydland J, Manley GT, Vik A (2012) A longitudinal MRI study of traumatic axonal injury in patients with moderate and severe traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 83:1193–1200
- Murray GD, Butcher I, McHugh GS, Lu J, Mushkudiani NA, Maas AI, Marmarou A, Steyerberg EW (2007) Multivariable prognostic analysis in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma* 24:329–337
- No authors (1996) Guidelines for the management of severe head injury. Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. *J Neurotrauma* 13:641–734
- Ommaya AK, Gennarelli TA (1974) Cerebral concussion and traumatic unconsciousness. Correlation of experimental and clinical observations of blunt head injuries. *Brain J Neurol* 97:633–654
- Panczykowski DM, Puccio AM, Scruggs BJ, Bauer JS, Hricik AJ, Beers SR, Okonkwo DO (2012) Prospective independent validation of IMPACT modeling as a prognostic tool in severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 29:47–52
- Paterakis K, Karantanas AH, Komnos A, Volikas Z (2000) Outcome of patients with diffuse axonal injury: the significance and prognostic value of MRI in the acute phase. *J Trauma* 49:1071–1075
- Pierallini A, Pantano P, Fantozzi LM, Bonamini M, Vichi R, Zylberman R, Pisarri F, Colonnese C, Bozzao L (2000) Correlation between MRI findings and long-term outcome in patients with severe brain trauma. *Neuroradiology* 42:860–867
- Scheid R, Preul C, Gruber O, Wiggins C, von Cramon DY (2003) Diffuse axonal injury associated with chronic traumatic brain injury: evidence from T2\*-weighted gradient-echo imaging at 3 T. *AJNR Am J Neuroradiol* 24:1049–1056
- Steyerberg EW, Mushkudiani N, Perel P, Butcher I, Lu J, McHugh GS, Murray GD, Marmarou A, Roberts I, Habbema JD, Maas AI (2008) Predicting outcome after traumatic brain injury: development and international validation of prognostic scores based on admission characteristics. *PLoS Medicine* 5:e165, discussion e165
- Treble A, Hasan KM, Ifikhar A, Stuebing KK, Kramer LA, Cox CS Jr, Swank PR, Ewing-Cobbs L (2013) Working memory and corpus callosum microstructural integrity after pediatric traumatic brain injury: a diffusion tensor tractography study. *J Neurotrauma* 30:1609–1619
- Wilson JT, Pettigrew LE, Teasdale GM (1998) Structured interviews for the Glasgow Outcome Scale and the extended Glasgow Outcome Scale: guidelines for their use. *J Neurotrauma* 15:573–585

## **ESTUDIO I: VALOR PRONÓSTICO DE LAS LESIONES DEL CUERPO CALLOSO EN EL TCE GRAVE**

En este estudio I se han incluido 264 pacientes con RM obtenidos a partir de la serie retrospectiva de 1048 enfermos con TCE Grave ingresados durante el periodo comprendido entre los años 2000-2014. Posteriormente se ha realizado un análisis del subgrupo de enfermo con lesiones en el cuerpo calloso (97 pacientes).

Para realizar los análisis estadísticos se tuvieron en cuenta el grupo de enfermos con RM realizada en los primeros dos meses tras el TCE (Figura 5). Tras realizar los estudios con RM observamos que un 65% de los enfermos (178) tenían lesión axonal difusa. Según la TC inicial un 33% de los enfermos de este grupo presentaron una lesión difusa inicial que podría corresponder con una lesión axonal difusa. Pero tras realizar las resonancias se confirmó que la presencia de lesión axonal difusa en este grupo de enfermos era mucho mayor. No encontramos ninguna asociación entre los diferentes hallazgos en la TC y la presencia de LAD en nuestra serie. Sólo vimos que la presencia de hemorragia intraventricular en la TC inicial se relacionaba con LAD en todas las localizaciones: sustancia blanca, ganglios basales, cuerpos calloso y tronco cerebral ( $p<0.01$ ) pero no con el pronóstico final de los enfermos. La lesión más frecuente en toda la serie fue la lesión difusa o tipo II (Traumatic Coma Data Bank tipo II). (Tabla 2).

Para facilitar el análisis de las lesiones según su localización, hemos dividido dichas estructuras en varios compartimentos (Figura 5). Se identificaron 178 pacientes con LAD, 93% (165) presentaban lesiones subcorticales, 54% (97) en cuerpo calloso y 40% (70) en tronco cerebral. Dentro de los enfermos con lesiones hemisféricas, el 53% (94) tenían lesiones en tálamo y/o ganglios basales (36% de la serie). Además dentro de este grupo, 50 enfermos sólo tenían lesiones en sustancia blanca subcortical mientras que 50 pacientes asociaron lesiones en CC y 29 en tronco cerebral. Sólo 9 enfermos

tuvieron lesión exclusivamente en CC y 3 en tronco cerebral. Encontramos 2 enfermos que tuvieron lesiones en CC y tronco sin lesiones hemisféricas y un total de 36 pacientes tuvieron lesiones en las tres localizaciones. Dentro de las lesiones a nivel de tronco, predominaron las lesiones mesencefálicas en 62 enfermos (88%) y protuberancia en 37 pacientes (52%).

La media de edad fue de 36 años (rango 26-45 años) con predominancia de sexo masculino (79% hombres frente a 21% mujeres). El mecanismo lesional más frecuente fueron los accidentes de tráfico (65%) que se asociaron a la presencia de lesiones en CC ( $p=0.03$ ) y tronco encefálico. Además aquellos enfermos que sufrieron accidentes de tráfico tenían más lesiones en el CC y de mayor volumen según los estudios de RM ( $p<0.02$ ). A nivel de TE se ha visto una correlación entre los accidentes de tráfico y la presencia de lesiones bilaterales de tronco ( $p=0.04$ ) y el carácter hemorrágico de las mismas ( $p=0.04$ ) pero no con respecto a su localización dorsal. (Figura 4)

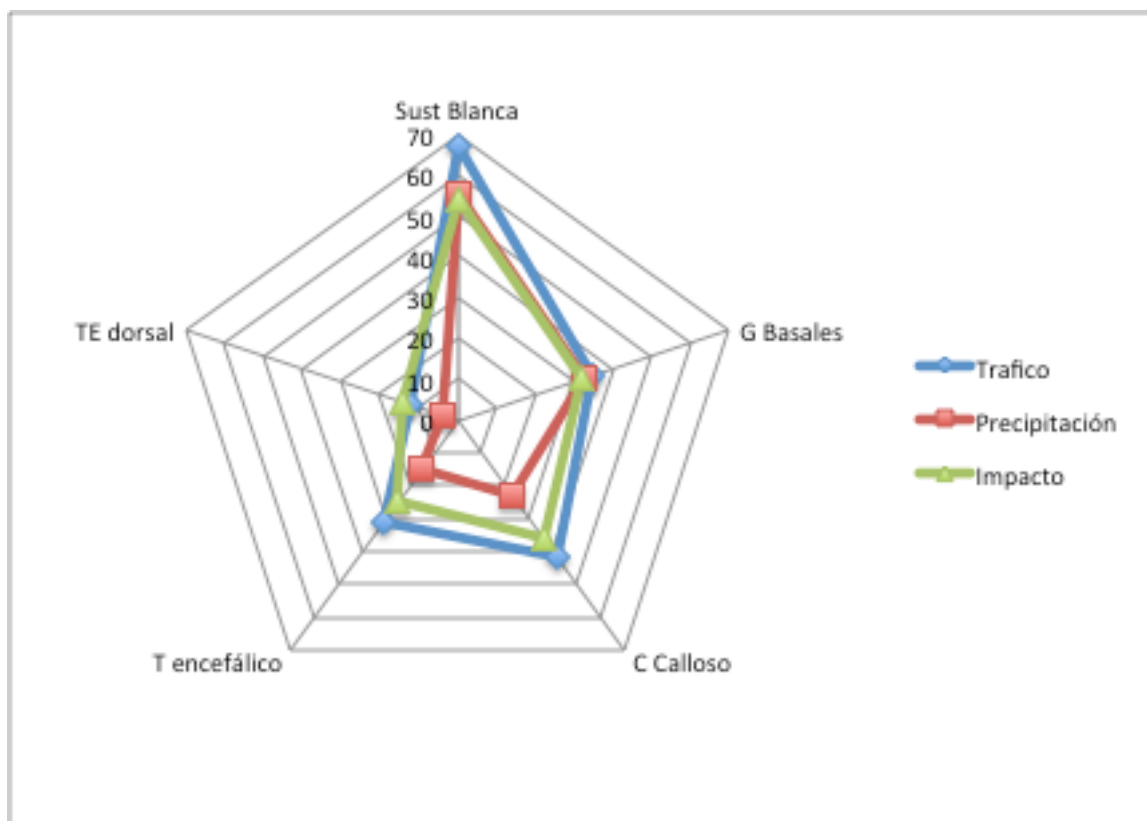


Figura 4. Distribución de las LAD según mecanismos lesionales.

Con respecto al GCS inicial de los pacientes, puntuaciones de GCS de 6 o menos se correlacionaron con lesiones a nivel de ganglios basales, cuerpo calloso y tronco del encéfalo en RM convencional. También encontramos una correlación entre el GCS inicial de 5 o menos y la presencia, número y volumen de lesiones tipo LAD a nivel del CC ( $p<0.001$ ). Así como con el número de lesiones en Echo de gradiente a nivel de la sustancia blanca ( $p<0.001$ ).

## **DIFERENCIAS ENTRE SERIE DE ENFERMOS CON Y SIN RM**

Cuando hemos analizado las diferencias de las características de los enfermos con RM y sin RM de la serie retrospectiva, hemos observado que no existen diferencias en cuanto a la distribución de los sexos, al mecanismo lesional, a los hallazgos de la TC y al GCS inicial.

Los pacientes con RM son más jóvenes ( $36\pm14$  años), siendo la media del grupo de enfermos sin RM 10 años mayor ( $p<0.001$ ). Se observa una mayor frecuencia de enfermos en midriasis bilateral arreactiva en el grupo de pacientes sin RM ( $p<0,001$ ), pero la presencia de anisocoria y pupilas normales es constante en ambos grupos. Lo mismo sucede con el porcentaje de insultos secundarios ( shock e hipoxia) y mortalidad que fue más bajo en el grupo de enfermos con RM cerebral. Estos hallazgos se explican porque se seleccionan aquellos enfermos que sobreviven al traumatismo inicial para realizar la RM. (Tabla 2)

Si excluimos los enfermos que han fallecido de los análisis de evolución, no existen diferencias entre grupos. Por lo tanto, podemos concluir que no existen grandes diferencias con respecto a la serie de enfermos sin RM y nuestros resultados se pueden extrapolar a otras series con TCE Grave.

<b>Características Demográficas</b>	<b>Con RM n=288</b>	<b>Sin RM n= 760</b>	<b>P</b>
<b>Edad</b>	36±14 años	45±21 años	<0.001
<b>Sexo</b>			
<b>Varón</b>	229 (79%)	584 (77%)	NS
<b>Mujer</b>	59 (21%)	176 (23%)	
<b>Mecanismo lesional</b>			
<b>Tráfico</b>	188 (65%)	412 (54%)	0.001
<b>Caída</b>	71 (25%)	284 (37%)	
<b>Impacto/Otros</b>	29 (10%)	64 (9%)	
<b>Alteración Pupilar</b>	45 (16%)	284 (37%)	<0.001
<b>GCS inicial</b>			
<b>3</b>	47 (16%)	221 (29%)	NS
<b>4</b>	30 (11%)	69 (9%)	
<b>5</b>	32 (11%)	60(8%)	
<b>6</b>	36 (12%)	64 (8%)	
<b>7</b>	30 (11%)	57 (8%)	
<b>8</b>	18 (6%)	56 (7%)	
<b>&gt;8</b>	95 (33%)	233 (31%)	
<b>Hipotensión/Hipoxia</b>	66 (23%)	302 (40%)	<0.001
<b>TCDB CT Clasificación</b>			
<b>Tipo I-II</b>	192 (67%)	359 (48%)	<0.001
<b>Tipo III-IV</b>	17 (6%)	139 (18%)	
<b>Tipo V-VI</b>	79 (27%)	262 (34%)	
<b>Hemorragia Intraventricular</b>	114 (40%)	300 (40%)	NS
<b>Mortalidad</b>	12 (4%)	404 (53%)	<0.001
<b>Evolución</b>			
<b>Buena</b>	162 (57%)	230 (65%)	NS
<b>Mala</b>	89 (34%)	103 (29%)	

Tabla 2: Resumen de las características demográficas de los enfermos incluidos en el estudio. (TCDB : Traumatic Coma Data Bank. NS: no estadísticamente significativo). Evolución al año del traumatismo sin contar los pacientes fallecidos en ambos grupos.

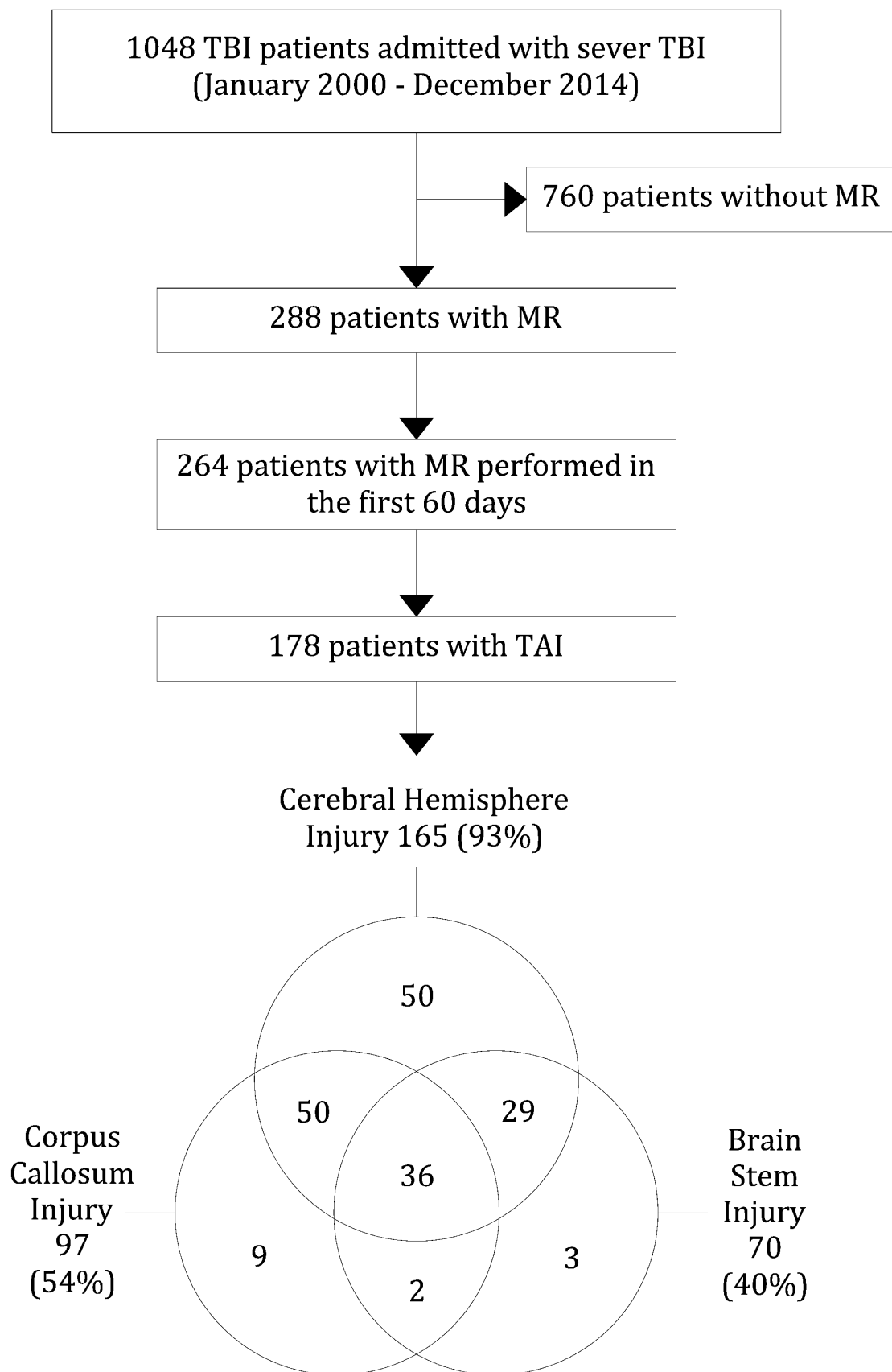


Figura 5. Resumen de los hallazgos de RM en los enfermos incluídos en el estudio I.



Las **lesiones en el CC** fueron clasificadas subjetivamente en leve (38%), moderada (46%) y grave (15%). Se dividieron en cuatro grupos según su localización anatómica. La mayor parte de dichas lesiones afectaron al esplenio (56%):

- Rodilla: un único paciente mostró afectación de rodilla
- Cuerpo: 20 enfermos presentaron lesiones en el cuerpo del CC
- Esplenio: 54 pacientes con afectación del esplenio
- Cuerpo y Esplenio: 22 enfermos tuvieron lesiones en el cuerpo y en el esplenio del Cuerpo Calloso.

Dentro del grupo de enfermos con lesiones en el CC predominaron las lesiones no hemorrágicas (65%) y el máximo número de lesiones contabilizadas en un mismo paciente a nivel del CC fue de tres. La media del volumen medido en secuencias T2 fue de  $0.36 \pm 1.27$ cc y de  $0.49 \pm 1.59$ cc en secuencias FLAIR. Las lesiones hemorrágicas fueron menos frecuentes pero de mayor tamaño. Los pacientes con lesiones hemisféricas presentaron lesiones en CC de mayor volumen que aquellos enfermos sin lesiones subcorticales y/o de ganglios basales/tálamo (Tabla 3).

Hallazgos RM	Pacientes	Volumen T2	Volumen FLAIR
<b>Hemorrágica</b>	34 (35%)	$1.73 \pm 2.99$ cc	$2.34 \pm 3.39$ cc
<b>No hemorrágica</b>	63 (65%)	$0.57 \pm 0.78$ cc	$0.79 \pm 1.33$
<b>Localización</b>			
Rodilla	1 (1%)	1.96cc	2.96cc
Cuerpo	20 (21%)	$1.31 \pm 3.45$ cc	$1.8 \pm 3.99$ cc
Esplenio*	54 (56%)	$0.39 \pm 0.51$ cc	$0.49 \pm 0.62$ cc
Cuerpo&Esplenio*	22 (23%)	$2.04 \pm 1.89$ cc	$2.78 \pm 2.54$ cc
<b>Total</b>	97 (100%)	$0.36 \pm 1.27$ cc *	$0.49 \pm 1.59$ cc *

Tabla 3. Resumen de los hallazgos de RM de los pacientes con lesiones en el CC.

## IMPORTANCIA DE LAS LESIONES A NIVEL DEL CUERPO CALLOSO

En este estudio hemos analizado si la localización, el número y el volumen de las lesiones a nivel del CC en diferentes secuencias de RM convencional se relacionaba con el pronóstico final de los enfermos al año del traumatismo. Para ello se han realizado análisis univariable y multivariable mediante el uso de regresión logística binaria ajustado a los factores pronósticos clásicos descritos en el IMPACT.<sup>96</sup> La evolución se ha agrupado como buena (GOS 4 y 5) y mala (GOS 1, 2 y 3).

La presencia de lesiones a nivel del CC se asoció con peor pronóstico ( $p < 0.001$ , OR 3.8, IC 95%: 2.04-7.06, sensibilidad 54%, especificidad 74%). Un total de 62% de los enfermos con lesiones en el CC experimentaron mala evolución, mientras que un 38% tuvieron un buen pronóstico. En el grupo de enfermos sin lesiones en el CC encontramos que un 64% de los pacientes presentaron buena evolución. El valor predictivo positivo (VPP) de mal pronóstico para lesiones en el CC fue de un 66%. No se observaron diferencias significativas en cuanto al carácter hemorrágico de las lesiones ( $p = 0.2$ ).

Dentro de las lesiones de cuerpo calloso, la afectación del esplenio se relacionó con peor evolución ( $p < 0.001$ , OR=5.93, 95% IC:3.02-11.66; sensibilidad 47%, especificidad 83%, VPP 65%). Además si se asocia lesión en el cuerpo del CC la OR es todavía más alta, y los enfermos tienen una mayor probabilidad de evolucionar peor ( $p < 0.001$ , OR=7.17, 95% IC:2.38-21.66, sensibilidad 17%, especificidad 96%).

En nuestro grupo de enfermos, hemos observado que estas lesiones a nivel del esplenio se relacionaban con lesiones dorsales de tronco ( $p < 0.001$ ), que se han descrito en trabajos anteriores como factor pronóstico de peor evolución en los enfermos con TCE Grave.<sup>32, 36</sup> La suma de ambas lesiones se ha encontrado en un total de 16 enfermos con un VPP de mala evolución del 81%, que es el más alto de nuestra serie ( $p = 0.003$ , OR 7.37, 95% IC:1.94-28.01, sensibilidad 13%, especificidad 63%).

## Análisis Multivariable

Se realizó un análisis multivariable mediante una regresión logística binaria ajustada a los factores pronósticos de la serie de 97 enfermos con lesiones del CC. Observamos que tanto el volumen como la presencia de lesiones a nivel del esplenio del cuerpo caloso se relacionaban con una peor evolución de los enfermos al año del traumatismo ( $p=0.01$ ). (Tabla 4)

Se calculó el área bajo la curva ROC para el modelo pronóstico con las variables clásicas del IMPACT (0.71, 95% IC: 0.61–0.82,  $p < 0.001$ ,  $R^2$  Nagerlkerke de 0.18) y añadiendo el volumen de la lesión del CC y la presencia de lesión en el esplenio (0.83, 95% IC: 0.76–0.91,  $p < 0.001$ ,  $R^2$  Nagerlkerke de 0.41). Se obtuvo un aumento del 0.71 al 0.83, por lo que estos resultados apoyan la teoría de que los hallazgos de RM mejoran la predicción pronóstica en el TCE Grave y las lesiones del CC suponen un factor de riesgo de mal pronóstico en estos enfermos.

<b>Lesión en el CC</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>Valor P</b>
<b>Hemorrágica</b>	1.18 (0.46-3.01)	0.1	0.73
<b>Número de lesiones T2</b>	1.64 (0.82-3.32)	0.2	0.16
<b>Volumen de lesiones T2</b>	2.24 (1.18-4.25)	0.3	<b>0.01</b>
<b>Esplenio</b>	8.1 (2.23-29.47)	0.3	<b>&lt;0,001</b>
<b>Esplenio + Dorsal</b>	3.89 (0.93-16.2)	0.2	0.06

Tabla 4. Análisis multivariable mediante regresión lineal de los 97 enfermos con lesiones en el CC. Se adjuntan valores de OR con intervalo de confianza del 95% y  $R^2$  de Nagerlkerke. Valores significativos de  $p$  por debajo de 0.05.

## **ESTUDIO II**

**Importancia del uso de regresión ordinal  
para determinar el valor pronóstico de  
la LAD en el TCE Grave**



Available online at  
**ScienceDirect**  
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
[www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)



## Original Article

# The added prognostic value of magnetic resonance imaging in traumatic brain injury: The importance of traumatic axonal injury when performing ordinal logistic regression

Marta Cicuendez<sup>a,\*</sup>, Ana Castaño-León<sup>b</sup>, Ana Ramos<sup>c</sup>, Amaya Hilario<sup>c</sup>, Pedro A. Gómez<sup>b</sup>, Alfonso Lagares<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Department of Neurosurgery, Vall d'Hebron University Hospital Research Institute (VHIR), Barcelona, Spain

<sup>b</sup> Department of Neurosurgery, Instituto de Investigación i+12, 12 de Octubre University Hospital, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain

<sup>c</sup> Department of Neuroradiology, 12 de Octubre University Hospital, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain

## ARTICLE INFO

### Article history:

Available online xxx

### Keywords:

Traumatic axonal injury  
 Traumatic brain injury  
 Severe head trauma  
 Magnetic resonance imaging  
 Prognostic model

## ABSTRACT

**Background and purpose.** – This study was performed to investigate the prognostic value of traumatic axonal injury (TAI) in severe head trauma.

**Methods.** – We attempted to determine whether any MR imaging findings of TAI could be related to prognosis in 264 patients with severe head trauma. We performed an ordinal logistic regression, adjusted for the prognostic factors according to the IMPACT studies, adding each MR feature related to prognosis one at a time. A new prognostic model was described by adding these MR features to the classic prognostic factors. The model was externally validated in a prospective series. Harrel's c-statistic and ordinal c-index (ORC) were calculated to measure its predictive accuracy.

**Results.** – We found 178 patients with TAI lesions. Lesions in the basal ganglia/thalamus, corpus callosum (CC) and brain stem were associated with poor outcome ( $P < 0.01$ ). The highest OR was for TAI lesions in the splenium (OR: 2.6) and brain stem dorsal lesions (OR: 3.1). We only found significant differences in outcome between haemorrhagic and non-haemorrhagic TAI lesions in the subgroup of patients with white matter and basal ganglia/thalamus lesions ( $P = 0.01$ ). We obtained a superior discriminatory capacity by adding these MR findings to the previous prognostic model (Harrel's c-statistic 0.72 and ORC 0.7) in a prospective series of 93 patients.

**Conclusions.** – The prognostic model including MR findings maintained a superior discriminatory capacity than that obtained for the model with the classic prognostic factors alone.

© 2018 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Introduction

Traumatic brain injury (TBI) is a major economic and social problem in all countries [1]. Although TBI is a leading cause of death and disability, none of the clinical trials performed on these patients have shown an overall significant treatment effect. Many authors have recently published recommendations in order to improve the statistical analysis and design of these trials, such as an adequate

prognostic model and the use of ordinal rather than dichotomous outcome analysis [2].

Prognostic models are essential to identify patients with a high risk of poor outcome at admission and to help physicians in clinical decision-making. The IMPACT model provides an adequate outcome prediction, adding CT characteristics and laboratory findings to traditional predictors (age, motor score and pupillary reactivity) [3]. There are many studies on the importance of MR in the diagnosis of traumatic axonal injury (TAI) and its relationship to outcome prediction in TBI. However, magnetic resonance (MR) findings have not been included probably due to its lack of availability at hospital admission and the increased time and cost of the imaging studies [4–8]. Furthermore, there has not been sufficient exploration of the relationship between quantitative measures of TAI lesions in different brain locations and outcome.

Besides improving the prognostic model, dichotomous analysis of the ordinal outcome Scale in clinical trials and research studies

**Abbreviations:** TBI, traumatic brain injury; MR, magnetic resonance; TAI, traumatic axonal injury; CC, corpus callosum; PO, proportional odds; GCS, Glasgow Coma Scale Score; GOS-E, Extended Glasgow Outcome Score; ROI, regions of interest; ANOVA, analysis of variance; OR, odds ratios; ORC, ordinal c-index; TCDB, traumatic coma data bank.

\* Corresponding author. Department of Neurosurgery, Vall d'Hebron University Hospital, Paseo Vall d'Hebron 119–129, 08035 Barcelona, Spain.

E-mail address: [marta.cicuendez@gmail.com](mailto:marta.cicuendez@gmail.com) (M. Cicuendez).

<https://doi.org/10.1016/j.neurad.2018.08.001>

0150-9861/© 2018 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

results in a loss of information and reduces statistical power for the analysis of treatment effects or other covariates of interest [2]. An alternative to this approach is the use of ordinal outcome analysis, such as an ordinal logistic regression or proportional odds (PO) model [2,9]. The aim of this study is to investigate the added prognostic value of MR findings in addition to the traditional prognostic model, using an ordinal analysis.

## Methods

### Patients and data collection

We retrospectively investigated data from 288 patients with severe head trauma who underwent conventional MR imaging. They were selected from a prospectively registered cohort of 1048 consecutive patients with severe head injury admitted to our hospital from 1 January 2000 to 1 December 2014. Then, a prospective series of 93 patients consecutively admitted TBI patients were collected from December 2014 to November 2016 in order to assess the external validity of the proposed prognostic model (Fig. 3).

All of the patients fulfilled the inclusion criteria, which were:

- patient aged 15 or over;
- Glasgow Coma Scale Score (GCS) of 8 or less after non-surgical resuscitation at admission or GCS deterioration to 8 or less within 48 h after trauma;
- survival beyond 48 h after trauma;
- performance of an MR procedure during the first 60 days after TBI;
- no signs of brain death at admission.

The exclusion criteria included paediatric population, penetrating gunshot wounds, death prior to the performance of a CT scan and intubated patients whose level of awareness improved to the point of responding to orders after sedation withdrawal or after the effect of intoxication waned.

The collected variables included age, sex, mechanism of injury, presence of severe extracranial injury, pupil examination, post-resuscitation level of consciousness expressed by GCS and its motor subscale and presence of hypotension/hypoxia. Findings from the admission CT scan were recorded according to the Traumatic Coma Data Bank [10]. Neurological impairment was assessed at one year after injury by means of the Extended Glasgow Outcome Score (GOS-E) [11].

### Imaging protocol

MR imaging was performed in the subacute phase of head injury. A total of 207 studies were performed during the first 30 days and 57 during the first 60 days after TBI (mean  $21 \pm 12$  days). We excluded 24 studies from the analysis because they were performed more than 60 days after brain trauma.

Imaging was performed on a 1.5T scanner (Signa Excite; GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin). The MR imaging protocol consisted of a 3-plane localizer sequence, sagittal T1-weighted with an inversion recovery technique (TR=2000, minimum TE=8–48, inversion recovery=750, NEX=2,  $320 \times 256$  matrix), axial T2-weighted fast spin-echo (TR=4000, TE=85, echo-train length=12, NEX=2,  $320 \times 256$  matrix), axial and coronal FLAIR (TR=10,000, TE=145, TI=2200, NEX=1, variable bandwidth=20,  $256 \times 224$  matrix) and gradient-echo T2 images in the axial and sagittal planes (TR=550, TE=18, flip angle=28, NEX=2, variable bandwidth=15,  $256 \times 192$  matrix). All data were obtained by using 4-mm-thick sections with a 1-mm skip, and a FOV of  $24 \times 24$  cm.

### Image analysis

The first author (MC), in cooperation with an experienced neuroradiologist (AR), characterised traumatic axonal injuries (TAI) based on visual inspection. All were blinded to patient identification, clinical information and time of examination. Both observers checked images for the presence of TAI lesions and determined their location. Inter-observer reliability was checked by means of kappa coefficient. Those cases in which there were discrepancies were resolved by consensus after joint review.

TAI lesions were classified as:

- haemorrhagic or non-haemorrhagic;
- location: subcortical white matter, basal ganglia and thalamus, corpus callosum (genu, splenium or body involvement) and brain stem (anterior or dorsal and uni or bilateral lesions);
- total number of lesions in each location;
- total volume of the lesions.

Based on MR signal characteristics on conventional imaging sequences, TAI lesions were classified as haemorrhagic or non-haemorrhagic. Non-haemorrhagic lesions were defined as areas of increased signal intensity on T2 and FLAIR, and haemorrhagic injuries were described as foci of decreased signal on gradient-echo T2. Periventricular signal hyper-intensities on T2 and FLAIR were considered a normal phenomenon [7,12] and they were excluded from the analysis. TAI lesions were counted separately in the different locations on T2, FLAIR, and T2\*GRE sequences. Illustrations of the different TAI injuries are shown in Fig. 1.

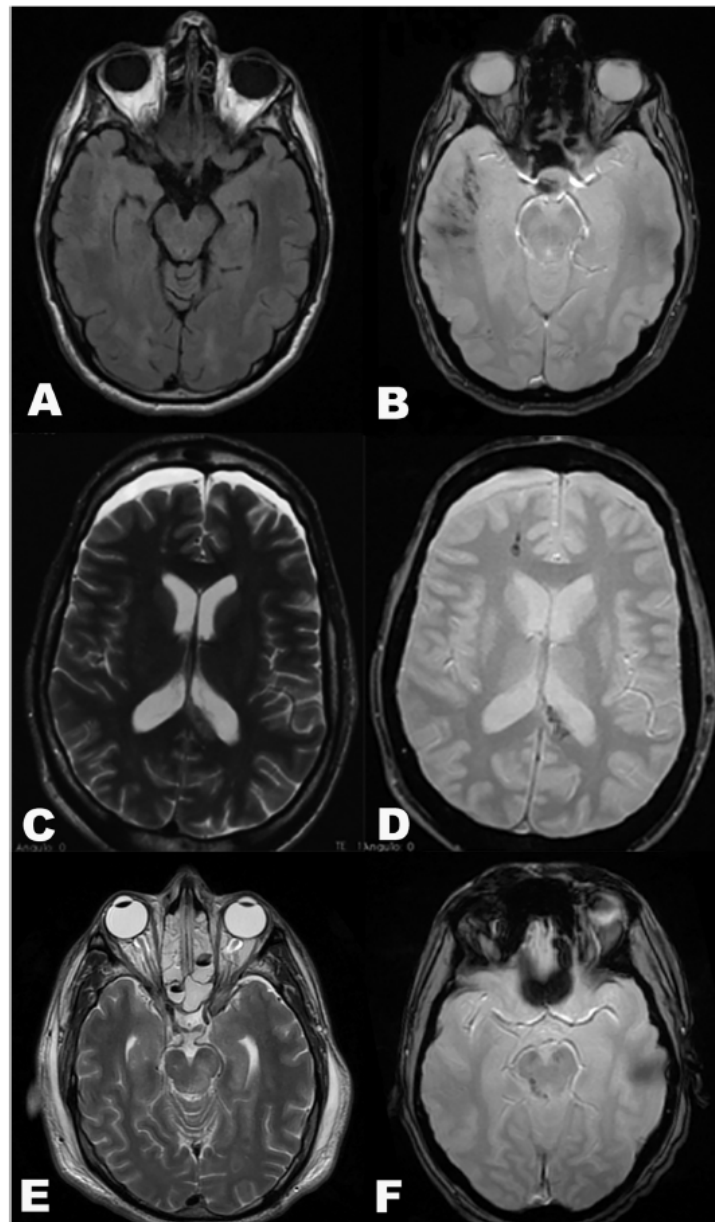
The volume of the lesions was calculated using an OsiriX v.5.8.2 DICOM viewer. The axial FLAIR and T2 sequences were loaded in the system and the lesions were segmented manually by drawing contours around them in order to define the different regions of interest (ROI). The system computes the area of the ROI and the total volume of this group of ROIs in cubic centimetres (Fig. 2). The volume of the lesions on gradient-echo T2 sequences was not measured because of the magnetic susceptibility of haemoglobin degradation products [13]. For further information on the measurement of TAI lesions, we refer the reader to our earlier study on the prognosis value of CC lesions [14].

### Statistical analysis

A descriptive analysis of the epidemiologic characteristics of patients presenting with TAI at MR imaging was performed. For the purpose of statistical analysis, the outcome was divided into three groups according to GOS-E: good recovery (GOS-E 7, 8), moderate disability (GOS-E 5, 6) and severe disability/persistent vegetative state or death (GOS-E 1, 2, 3, 4).

For the multivariable analysis, we used an ordinal logistic regression or proportional odds model (PO). The PO model is adequate for studying ordinal dependent variables, such as outcome, and it produces a common odds ratio (OR). It has a greater power to detect risk factors than binary logistic regression models, but it is performed under the assumption of proportionality of the odds. This assumption is equivalent to saying that any cut-point on the outcome scale would lead to the same binary logistic regression coefficient [9,15,16]. In order to assess the accuracy of our PO model, the outcome variable was dichotomised in 1 vs. 23 (bad prognosis vs. intermediate and good prognosis) and 12 vs. 3 (bad and intermediate prognosis vs. good prognosis), and we applied binary logistic regression to develop models for these dichotomised responses. We observed that the estimated odds ratios remained constant, which assess the adequacy of the proportional odds model [17]. Furthermore, we also inspected the validity of the PO model by performing the Brant test to test the parallel regression





**Fig. 1.** Illustrations depicting the different types of TAI injury observed with subacute MR imaging in severe traumatic brain injury. Axial FLAIR (A) and T2\*GRE (B) images of subcortical white matter hemorrhagic lesions visible on T2\*GRE. Axial T2 (C) and T2\*GRE (D) demonstrating hemorrhagic CC lesion. Axial T2 (E) image of non-hemorrhagic mesencephalic lesion and axial T2\*GRE (F) showing an example of brain stem hemorrhagic lesion.

assumption in the IMPACT model and the rest of the MR variables [16].

An ordinal regression analysis was performed using the MR findings and the variables included in the IMPACT studies: the Core model (age, motor score at admission and pupillary reactivity) and the Extended model (including CT information and second insults) [18]. The association between MR findings and outcome was expressed as odds ratios by adding each MR feature related to prognosis one at a time. Finally, we defined a new prognostic model including the MR features with the highest OR.

Afterwards we calculated the c-statistic in order to determine if our new prognostic model improved outcome prediction. Harrel's c-statistic was used to compare the discriminatory capacity obtained by a model using clinical features and CT information to that of a model adding MR features with more relevance to prognosis. The c-statistic was obtained using two strategies. The first strategy was similar to that proposed by Newson [19] for comparing the predictive power of survival models, whereby Harrel's c is calculated from the linear predictors for each case obtained when computing the model. The second strategy was to compute

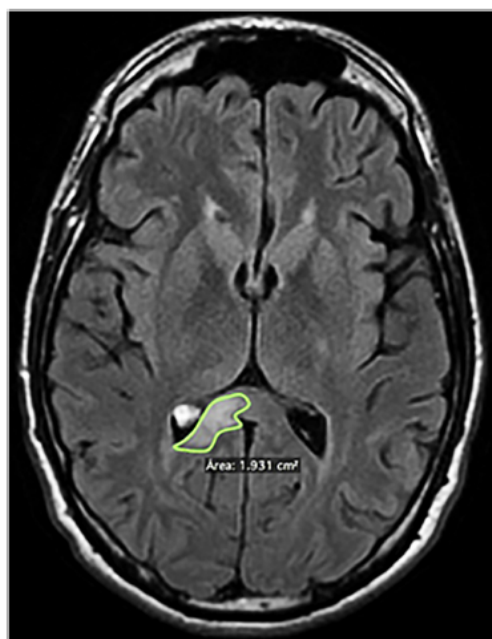


Fig. 2. The figure shows how the different regions of interest (ROI) were drawn manually. The system calculates the area of each ROI and the total volume of the lesion.

the ordinal c-index (ORC) as the average of all pairwise c-indexes among the different outcome categories for each model [20]. In this way, the ORC can be interpreted as the probability of correctly ranking two cases from two randomly selected outcome categories. The prognostic model was then validated in the prospective cohort of TBI patients. Harrel's c-statistic and ordinal c-index were calculated to assess the discriminatory capacity in this new sample.

Statistical analyses were performed using the SPSS program (IBM SPSS Statistics v20.0.0) and STATA (StataCorp, Texas, USA, v12.1). *P*-values < 0.05 were considered statistically significant.

## Results

All the descriptive and multivariable analyses were performed in the retrospective series of TBI patients. We included a total of 264 patients with MR studies done in the early subacute phase (less than 60 days after brain trauma). In this group, 78% of these studies were done in the first 4 weeks after trauma (mean  $21 \pm 12$  days). Inter-observer agreement was on average good (average kappa 0.7,  $P < 0.01$ ) for all locations studied (subcortical white matter, corpus callosum and brainstem).

We found that 178 (65%) patients presented with traumatic axonal injury. We saw that 93% (165 patients) showed subcortical white matter lesions, 54% (97 patients) had lesions in the corpus callosum and 40% (70 patients) in the brain stem. In the group of 165 patients with subcortical white matter injuries, 94 patients also had lesions in the basal ganglia and thalamus (53%). In this group of hemispheric TAI lesions, 50 cases were only supratentorial lesions, whereas 50 patients had lesions in the cerebral hemispheric and CC, and 29 in the brain stem and cerebral hemispheric. Only 9 patients had lesions exclusively in the CC, 3 patients had isolated brain stem injury and 2 patients had both lesions in the CC and brain stem without subcortical white matter injury. Finally, a total of 36 cases presented with lesions in the three locations [14] (Fig. 3).

**Table 1**

Demographic and injury-related characteristics and outcomes of the two series of severe TBI patients included in our study.

Demographic Characteristics	Retrospective series <i>n</i> = 288	Prospective series <i>n</i> = 93	<i>P</i> value
Age	36,1 ± 14 years	40 ± 15,7years	< 0.03
Sex			
Male	229 (79%)	78 (84%)	NS
Female	59 (21%)	15 (16%)	
Mechanism of injury			
Traffic	188 (65%)	70(75%)	0.004
Fall	71 (25%)	23 (25%)	
Impact/Others	29 (10%)	0	
Pupillary Abnormality	45 (16%)	12 (13%)	NS
GCS at admission			
3	47 (16%)	17 (18%)	NS
4	30 (11%)	7(8%)	
5	32 (11%)	5(6%)	
6	36 (12%)	7(8%)	
7	30 (11%)	9(9%)	
8	18 (6%)	3 (3%)	
> 8	95 (33%)	45 (48%)	
Hypotension/Hypoxia	66 (23%)	25 (26%)	NS
TCDB CT classification			
Type I–II	192 (67%)	59 (63%)	NS
Type III–IV	17 (6%)	14 (15%)	
Type V–VI	79 (27%)	20 (22%)	
Mortality	12 (4%)	4 (4%)	NS
Outcome 1 year			
Good outcome	192 (66%)	67 (71%)	NS
Poor outcome	96 (34%)	27 (29%)	

NS: non statistically significant difference.

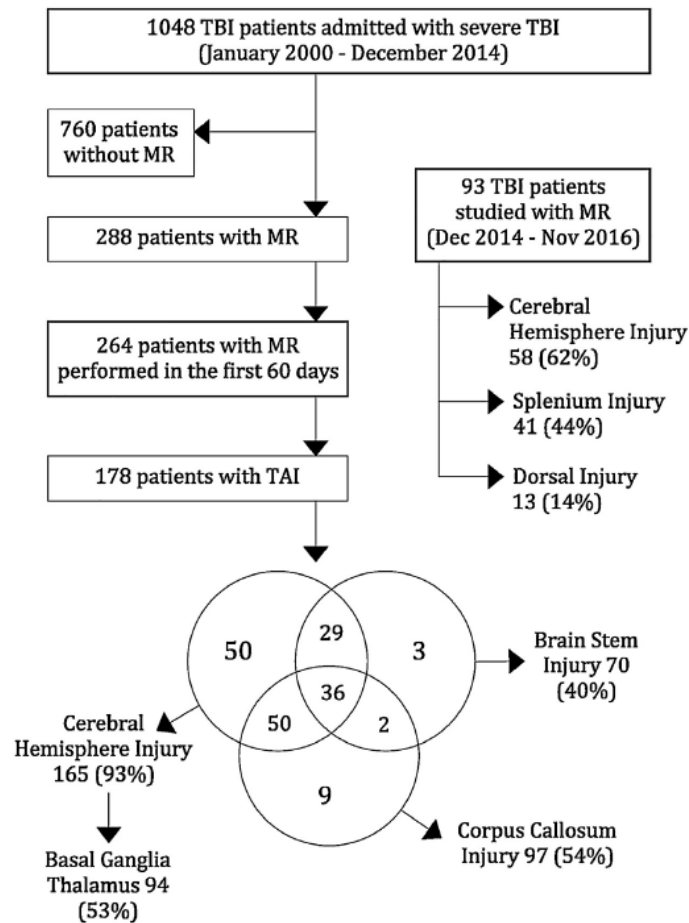
The predominant mechanism of injury in our retrospective series of severe TBI and MR was high-energy impact trauma (65%), followed by falls (24%) and direct impact (11%). The patient population was young (mean age 36 years; interquartile range 26–45) and they were predominantly male (79%). An analysis of the different types of lesions visualised by CT at admission according to the Traumatic Coma Data Bank (TCDB) classification was performed. The most frequent lesion in the whole series of TBI patients was diffuse injury (TCDB type II). Demographic and injury-related characteristics are shown in Table 1.

For both the corpus callosum and brain stem, most lesions were found on T2 and FLAIR sequences. In contrast, for the subcortical white matter most TAI lesions were detected on T2\*GRE sequence. A total of 77% presented with haemorrhagic lesions in the subcortical white matter, whereas only 35% of CC lesions and 44% of brain stem lesions were haemorrhagic. FLAIR and T2 lesion volumes in the corpus callosum and brain stem contributed to more than 50% of the whole brain lesion volumes. There was no statistically significant relationship between patients' age and volume lesions ( $P = 0.7$ ).

## Multivariable analysis

We performed a multivariable analysis adjusted for prognostic factors according to the IMPACT studies in the 264 TBI patients. To simplify the analyses, we chose the number and the volume measurements on T2 sequences. The PO assumption was violated only for brain stem lesions: dorsal and pons lesions (Table 2). The estimated odds ratios remained constant for all MR findings except for these lesions, probably due to the small number of patients included in group 2 [dorsal: 3 and pons: 10 patients, and group 3 (dorsal: 6 and pons: 7 patients), compared to group 1 (17 and 20 patients respectively)]. For the sake of interpretability and clinical usefulness, we chose to accept the violation of the PO assumption in the final PO model. Splenium and brain stem injury were the most important predictors in our multivariable PO model. This was also supported by the fact that when adding up, the whole model sta-





**Fig. 3.** Severe TBI patients admitted to the department of neurosurgery, hospital 12 de Octubre (Madrid, Spain) during the study period. Flow chart of the inclusion criteria as well as the final number of patients with traumatic axonal injury (TAI).

**Table 2**

The outcome variable was dichotomized in three groups: 1 vs. 23 and 12 vs. 3. We applied binary logistic regression to develop models for these dichotomized responses and check for systematic trends in the estimated odds ratio.

Categorization	GOS 1 vs. 2&3	GOS 1&2 vs. 3	Proportional OR
White matter			
Haemorrhagic	3.19	2.22	1.9 (1–3.58)
Number lesions	0.91	0.91	0.97 (0.89–1)
Volume lesion	0.34	0.41	0.36 (0.15–0.87)
Basal Ganglia & Thalamus	1.52	1.87	1.75 (1–2.89)
CC	2.24	1.47	1.77 (1.06–2.98)
Splenium	3.03	2.06	2.6 (1.5–4.5)
Number lesions	1	0.69	0.91 (0.49–1.02)
Volume lesion	0.61	0.79	0.66 (1–2.89)
Brain stem	1.83	1.89	1.96 (1.4–3.36)
Dorsal	4.18	1.64	3.1 (1.33–7.22)
Pons	6	3.13	2.69 (1.34–5.39)
Number	0.63	0.5	0.58 (0.41–0.81)
Volume	0.42	0.22	0.33 (0.12–0.91)

tistical tests corroborated the assumption of the PO model (Brand test  $P$ -value = 0.83).

The number of TAI lesions detected at all brain locations on T2\*GRE sequences did not independently predict outcome ( $P > 0.5$ ).

We only found significant differences in outcome between haemorrhagic and non-haemorrhagic TAI lesions in the subcortical white matter and basal ganglia/thalamus ( $P < 0.05$ , OR: 1.9, 95% CI: 1–3.58, Wald: 3.96).

We observed that the mere presence of TAI lesions at white matter level did not reach statistical significance ( $P = 0.14$ ), but TAI lesions at basal ganglia and thalamus level were associated with poor outcome ( $P < 0.001$ , OR: 1.75, 95% CI: 1–2.89). The number and the volume of these TAI lesions on T2 sequence were also related to worse outcome (number:  $P = 0.02$ , OR: 0.94, 95% CI: 0.89–1, Wald: 5.19; volume T2:  $P = 0.02$ , OR: 0.36, 95% CI: 0.15–0.87, Wald: 5.19).

Corpus callosum lesions were associated with poor outcome ( $P = 0.015$ , OR 1.77 95% CI: 1.06–2.98, Wald 5.89). The presence of lesions in the splenium was also related to worse outcome, as described in our previous work about CC lesions in TBI ( $P = 0.014$ , OR: 2.6, 95% CI: 1.5–4.5, Wald: 11.7) [14]. The number of these lesions ( $P > 0.05$ , OR: 0.91, 95% CI: 0.59–1.42, Wald: 3.36) and their volume ( $P = 0.09$ , OR: 0.63, 95% CI: 0.44–0.89, Wald: 6.74) reached statistical significance after adjustment for prognostic factors.

At brain stem level, the presence of TAI lesions ( $P = 0.015$ , OR: 1.96, 95% CI: 1.14–3.36, Wald: 5.94) was associated with worse prognosis but not all patients with these injuries experienced poor outcome (44% patients had bad outcome, 30% presented moder-

**Table 3**

Multivariate analysis: the model predicts prognosis using PO with the indicated variable as a covariate together with core prognostic factors (age, motor score, and pupil dilation) and extended prognosis factors (CT information and second insults). The GOS E scale was divided in three groups and analyzed as a dependent variable, thus predicting the worse outcome category. Values are given in odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs).

MR findings	OR (95% CI)	Wald statistic	P value	Nagelkerke R2
Hemorrhagic Subcortical/GGBGG	1.9 (1–3.58)	3.96	<0.05	0.19
BB lesion	1.75 (1–2.89)	4.73	<0.01	0.18
Splenium lesion	2.6 (1.5–4.5)	11.7	<0.001	0.19
Volume CC lesion	0.66 (1–2.89)	4	0.04	0.19
Dorsal BS lesion	3.1 (1.33–7.22)	7.29	<0.001	0.18
Volume BS lesion	0.34 (0.12–0.91)	4.53	0.03	0.18
Pons lesion	2.69 (1.34–5.39)	7.49	<0.001	0.22

ate disability and 26% had good outcome). Dorsal lesions were also associated with poor outcome ( $P=0.007$ , OR: 3.21, 95% CI: 1.37–7.48, Wald: 7.29), as were pons lesions ( $P=0.006$ , OR: 2.69, 95% CI: 1.34–5.39, Wald: 7.49). Bilateral lesions did not reach statistical significance after adjustment for prognostic factors ( $P=0.1$ ). This result was probably due to the small number of patients in our series with bilateral involvement, only 26 patients presented with bilateral lesions and 23% (6 patients) had good prognosis. We also found that in this location, the number (number  $P=0.02$ , OR: 0.58, 95% CI: 0.41–0.81, Wald: 9.96) and the volume ( $P=0.03$ , OR: 0.34, 95% CI: 0.12–0.91, Wald: 4.53) of TAI lesions were associated with worse prognosis (Table 3).

We found no association between CT findings and TAI lesions in our series. We only saw that intraventricular haemorrhage in the first CT at admission was related to TAI lesions detected in MR studies ( $P<0.01$ ). We observed that it was also associated with moderate and severe disability at one year after TBI in our series ( $P=0.02$ , OR: 1.84, 95% CI: 1.1–3.08, Wald: 5.41).

#### Prognostic model

We developed a prognostic model adding the following MR findings to the prognostic factors described in the IMPACT study: haemorrhagic subcortical/basal ganglia TAI lesions, splenium lesions and dorsal brain stem lesions. Each MR variable was an independent prognostic factor after performing the ordinal regression analysis in our series. Harrel's c-statistic for this model with MR findings (0.72, 95% CI: 0.67–0.77) was higher than for the IMPACT model alone (0.68, 95% CI: 0.63–0.73). Also, ORC was higher for the model including MR information (ORC=0.71, 95% CI: 0.63–0.79) than that of the IMPACT model alone (0.64, 95% CI: 0.53–0.76). This modest improvement is based mainly on a better prognostication of patients in moderate outcome (c-statistic for moderate outcome using only IMPACT 0.53, for data including MR features 0.63).

We applied our suggested prognostic model to a prospective cohort of 93 TBI patients (validation sample). In this subset of patients, a total of 62 patients presented TAI lesions in the MR studies. We found 58 patients (62%) with subcortical white matter and basal ganglia/thalamus lesions, 41 patients (44%) with splenium lesions and 13 patients (14%) with dorsal brain stem lesions (Fig. 3).

Comparisons were made between the retrospective series and the prospective cohort of TBI patients. We saw that the mean age was 5 years younger in the retrospective series ( $36.1 \pm 14$  years vs.  $40 \pm 15.7$  years,  $P<0.03$ ). There were also statistical differences in the mechanism of injury: traffic accidents were predominant in the prospective series ( $P<0.001$ ). However, despite these findings, there were no statistical differences between groups in mortality and the final outcome. Neither were there statistical differences in sex distribution, initial GCS, pupillary abnormality and second insults (Table 1).

Finally, we found that the model including MR findings maintained a superior discriminatory capacity than that obtained for the IMPACT model in our prospective series (Harrel's c statistic with MR 0.72 and IMPACT model alone 0.67; ORC with MR 0.7 and IMPACT model alone 0.66). These results support our hypothesis that MR findings added prognostic information in TBI patients.

#### Discussion

Traumatic axonal injury is commonly found in TBI patients and it is associated with their prognosis and quality of life [4,5,7]. Over the last few years, MR has become an essential tool for diagnosing TAI in order to identify patients at high risk of poor outcome. In our study, we observed that this risk was associated to the location and the extent of TAI lesions visible on conventional MR imaging after adjustment for prognostic factors.

For the multivariable analysis, we used an ordinal logistic regression to avoid the loss of information in predicting outcome, especially in those cases of moderate disability. In the IMPACT model, the patients were divided according to GOS in three groups: mortality, unfavourable or good outcome. However, in our series we divided the outcome according to GOS E to emphasise the prognosis of this group of patients with moderate disability.

According to the location of the lesions, we found that TAI lesions in the basal c, corpus callosum and brain stem were independent prognostic factors for poor outcome. The prognostic significance of thalamus and basal ganglia TAI lesions after brain trauma has been studied in previous studies. Thalamic injury is related to patients with disorders of consciousness and cognitive outcome [6,21]. Moen et al. [7,13] described the association between thalamus TAI lesions and poor outcome in 211 patients with severe and moderate brain trauma. In line with these studies, in our series, we observed that the presence of TAI lesions in the thalamus and basal ganglia was associated with worse outcome. We also found that patients with haemorrhagic TAI lesions in the subcortical white matter and basal ganglia/thalamus had worse outcome, but the number of T2\*GRE lesions counted did not reach statistical significance. We did not find statistical differences in outcome between haemorrhagic and non-haemorrhagic lesions in the CC or brain stem lesions, as other authors have previously reported [14].

We also observed the importance of TAI lesions at CC and brain stem. The presence of TAI lesions in the corpus callosum and brain stem were associated with poor outcome [7,14]. As our group previously reported, we observed that the splenium involvement, and the number and volume of TAI lesions in the CC negatively correlates with the outcome after brain trauma [7,13,14,22].

Earlier studies showed that the presence of TAI lesions in the brain stem was associated with worse outcome [23–25]. However, not all patients with brain stem injury showed a dismal prognosis. We observed that dorsal lesions and TAI lesions at pons level independently predict outcome after performing ordinal logistic regression. As far as we are aware, this is one of the largest studies to highlight the importance of pons involvement in brain stem injury after TBI. In contrast to previous published studies, [5,6,23] bilateral involvement did not reach statistical significance after multivariable analyses. In our series, only 26 patients presented with bilateral lesions and 6 had good outcome.

Furthermore, this study also highlights not only the importance of the lesions location, but also the prognostic value of the extent of the injuries. The number and the volume of TAI lesions were related to worse prognosis in all locations, especially in the brain stem and corpus callosum. Our findings are consistent with previous results from Moen et al. [7,13], who found that both lesion measurements improved outcome prediction in a series of 64 patients with severe TBI after adjustment for age, GCS Score, and pupil dilation. There are



not many studies that examine the prognostic value of TAI lesion volume measurement in MR. Pierallini et al. [22] observed that the volume of CC lesion correlated significantly with disability and cognition disorders. In our previous work, we concluded that prognosis worsens in direct relationship to the extent of CC injury and the volume of corpus callosum lesion was significantly related to outcome. Chew et al. [24] and Chastain et al. [25] showed that the volume of brain stem injury predicted outcome, but they did not perform multivariable analyses adjusted for prognostic factors. However, the highest OR was for the anatomical TAI location: splenium (OR: 2.6) and brain stem dorsal lesions (OR: 3.1). These results support the Ommaya–Gennarelli model, in which the depth of brain injury correlates with TBI morbidity and mortality [26].

Thanks to the results of our study, we could develop a new prognostic model for TBI patients by adding MR information to the prognostic factors described in the IMPACT model. For this purpose, we chose the MR features with the highest OR: presence of haemorrhagic subcortical/basal ganglia TAI lesions, splenium lesions and/or dorsal brain stem lesions. We applied this model to a prospective cohort of 93 patients and we found an ORC and Harrel's c statistic slightly higher when MR features were added to the model. Therefore, we obtained a superior discriminatory capacity for outcome prediction in severe head trauma, especially in the moderate disability patient group.

There are some limitations to our study. Firstly, the major limitation of our series is that it was performed on a selected group of patients, as our study mainly included patients surviving the injury with a low mortality rate (12%). In addition, the median time between trauma and MR imaging was 21 days, which meant that some patients had relatively lengthy gaps between trauma and MR imaging (maximum of 60 days) and parenchymal changes may occur during this time-period. It has been reported that TAI lesions disappear during the first 3 months, especially non-haemorrhagic lesions [13]. Recently Toht et al. [27] described how haemorrhagic TAI lesions visualised on susceptibility-weighted imaging (SWI) grow in the first week after brain trauma. SWI is more sensitive in detecting micro-haemorrhages compared to T2\*GRE, but our study was performed with conventional MR sequences. Nor was the diffusion weighted imaging (DWI) sequence included in our analysis. DWI is very important for demonstrating cytotoxic edema associated with diffuse axonal injury [28]. Unfortunately, this sequence was introduced later in our MR protocol and only half of the patients had DWI performed.

The timing of MR acquisition is relevant in determining the prognostic value of imaging findings. It is important to perform MR studies in the first 4 weeks after brain trauma in order to avoid attenuation of TAI lesions and improve outcome prediction. It would have been better if there had been more similarity in the time from injury to MR study, however that was not possible due to medical and logistical reasons. Lastly, we also consider as a study limitation the fact that imaging techniques are susceptible to evolve during the study period. Although we maintained the same protocol in 1.5T MR scanners, later sequences were more sensitive to TAI injuries than earlier ones. This should be taken into account when adapting our prognostic model to nowadays MR studies. Future studies performed on 3T MR scanners in TBI patients are therefore recommended.

## Conclusion

This study confirms the prognostic value of the location and the extent of TAI visible lesions on conventional MR studies in TBI patients. As our results suggest, prognosis worsens in direct relationship to the number and the volume of these lesions. In our multivariable analysis, we found that haemorrhagic subcortical/basal ganglia TAI lesions, splenium lesions and dorsal brain stem

lesions were independent prognostic factors for poor outcome. We developed a new prognostic model by adding these MR findings to the classic prognostic factors. With the use of MR information, better predictions regarding final outcome can be made in severe head trauma, especially in the moderate disability patient group.

## Funding sources

This research was jointly funded by the ISCIII and FEDER European institutions; with FIS project number PI14/0157. The sponsor had no role in the design or conduct of this research.

## Ethical approval

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. For this type of study, formal consent is not required.

## Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

## References

- [1] Gomez PA, Castano-Leon AM, de-la-Cruz J, Lora D, Lagares A. Trends in epidemiological and clinical characteristics in severe traumatic brain injury: analysis of the past 25 years of a single centre data base. *Neurocirugia* 2014;25(5):199–210.
- [2] Roozenbeek B, Lingsma HF, Perel P, et al. The added value of ordinal analysis in clinical trials: an example in traumatic brain injury. *Crit Care* 2011;15(3):R127.
- [3] Panczykowski DM, Puccio AM, Scruggs BJ, et al. Prospective independent validation of IMPACT modeling as a prognostic tool in severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2012;29(1):47–52.
- [4] Gentry LR, Godersky JC, Thompson B. MR imaging of head trauma: review of the distribution and radiopathologic features of traumatic lesions. *AJR Am J Roentgenol* 1988;150(3):663–72.
- [5] Firsihing R, Woischneck D, Klein S, Reissberg S, Dohring W, Peters B. Classification of severe head injury based on magnetic resonance imaging. *Acta Neurochir (Wien)* 2001;143(3):263–71.
- [6] Abu Hamdeh S, Marklund N, Lannsjö M, et al. Extended anatomical grading in diffuse axonal injury using MRI: hemorrhagic lesions in the substantia nigra and mesencephalic tegmentum indicate poor long-term outcome. *J Neurotrauma* 2017;34(2):341–52.
- [7] Moen KG, Brezova V, Skandsen T, Haberg AK, Folvik M, Vik A. Traumatic axonal injury: the prognostic value of lesion load in corpus callosum, brain stem, and thalamus in different magnetic resonance imaging sequences. *J Neurotrauma* 2014;31(17):1486–96.
- [8] Brown M, Baradaran H, Christos PJ, Wright D, Gupta A, Tsiouris AJ. Magnetic resonance spectroscopy abnormalities in traumatic brain injury: a meta-analysis. *J Neuroradiol* 2018;45(2):123–9.
- [9] Risselada R, Lingsma HF, Molyneux AJ, et al. Prediction of two month modified Rankin Scale with an ordinal prediction model in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *BMC Med Res Methodol* 2010;10:86.
- [10] Marshall LF, Marshall SB, Klauber MR, et al. The diagnosis of head injury requires a classification based on computed axial tomography. *J Neurotrauma* 1992;9(Suppl. 1):S287–92.
- [11] Wilson JT, Pettigrew LE, Teasdale GM. Structured interviews for the Glasgow Outcome Scale and the extended Glasgow Outcome Scale: guidelines for their use. *J Neurotrauma* 1998;15(8):573–85.
- [12] de Leeuw FE, de Groot JC, Achten E, et al. Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam scan study. *J Neurolog Neurosurg Psychiatr* 2001;70(1):9–14.
- [13] Moen KG, Skandsen T, Folvik M, et al. A longitudinal MRI study of traumatic axonal injury in patients with moderate and severe traumatic brain injury. *J Neurolog Neurosurg Psychiatr* 2012;83(12):1193–200.
- [14] Cicuendez M, Castaño-León A, Ramos A, Hilarío A, Gómez PA, Lagares A. Prognostic value of corpus callosum injuries in severe head trauma. *Acta Neurochir (Wien)* 2016;59(1):25–32.
- [15] Peterson B. Re: "Ordinal regression models for epidemiologic data". *Am J Epidemiol* 1990;131(4):745–8.
- [16] Bender R, Grouven U. Ordinal logistic regression in medical research. *J R Coll Physicians Lond* 1997;31(5):546–51.
- [17] Brant R. Assessing proportionality in the proportional odds model for ordinal logistic regression. *Biometrics* 1990;46(4):1171–8.
- [18] Steyerberg EW, Mushkudiani N, Perel P, et al. Predicting outcome after traumatic brain injury: development and international validation of prognostic

- scores based on admission characteristics. *PLoS Med* 2008;5(8):e165 [discussion e].
- [19] Newson R. Comparing the predictive power of survival models using Harrell's c or Somers'D. *Stata Journal* 2010;10(3):339–58.
  - [20] Van Calster B, Van Belle V, Vergouwe Y, Steyerberg EW. Discrimination ability of prediction models for ordinal outcomes: relationships between existing measures and a new measure. *Biometrics* 2012;54(5):674–85.
  - [21] Laouchedi M, Galanaud D, Delmaire C, et al. Deafferentation in thalamic and pontine areas in severe traumatic brain injury. *J Neuroradiol* 2015;42(4):202–11.
  - [22] Pierallini A, Pantano P, Fantozzi LM, et al. Correlation between MRI findings and long-term outcome in patients with severe brain trauma. *Neuroradiology* 2000;42(12):860–7.
  - [23] Hilario A, Ramos A, Millan JM, et al. Severe traumatic head injury: prognostic value of brain stem injuries detected at MRI. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012;33(10):1925–31.
  - [24] Chew BG, Spearman CM, Quigley MR, Wilberger JE. The prognostic significance of traumatic brainstem injury detected on T2-weighted MRI. *J Neurosurg* 2012;117:722–8.
  - [25] Chastain CA, Oyoyo U, Zipperman M, Joo E, Ashwal S, Shutter L, et al. Predicting outcomes of traumatic brain injury by imaging modality and injury distribution. *J Neurotrauma* 2009;26:1183–96.
  - [26] Ommaya AK, Gennarelli TA. Cerebral concussion and traumatic unconsciousness. Correlation of experimental and clinical observations of blunt head injuries. *Brain* 1974;97(4):633–54.
  - [27] Toth AKN, Tamas V, Kornyei B, Nagy M, Horvath A, Rostas T, et al. Microbleeds may expand acutely after traumatic brain injury. *Neurosci Lett* 2016;23(617):207–12.
  - [28] Zheng WB, Liu GR, Li LP, Wu RH. Prediction of recovery from a post-traumatic coma state by diffusion-weighted imaging (DWI) in patients with diffuse axonal injury. *Neuroradiology* 2007;49(3):271–9.

## **ESTUDIO II: IMPORTANCIA DEL USO DE REGRESIÓN ORDINAL PARA DETERMINAR EL VALOR PRONÓSTICO DE LA LAD EN EL TCE GRAVE**

En nuestro Estudio II hemos analizado si la localización, el número y el volumen de las lesiones de LAD en diferentes secuencias de RM convencional se relacionaban con el pronóstico final de los enfermos al año del traumatismo, tal y cómo han descrito otros autores previamente.<sup>35, 62, 97</sup> Para ello se ha realizado un análisis multivariable mediante el uso de regresión ordinal ajustado a los factores pronósticos clásicos descritos en el IMPACT (modelo “Core” y modelo “Extended”) de la serie retrospectiva de 264 enfermos descrita previamente en el Estudio I.<sup>96</sup> Posteriormente se ha validado el modelo pronóstico obtenido en el estudio en una muestra prospectiva de 93 enfermos con TCE Grave (Figura 6).

La distribución de las lesiones tipo LAD de la serie retrospectiva de 264 enfermos queda explicada en el apartado anterior. (Figuras 5 y 6). En la serie prospectiva de 93 pacientes recogida entre diciembre 2014 y noviembre 2016, encontramos un total de 62 enfermos con LAD. De este grupo un 62% (58 pacientes) presentaron lesiones a nivel de sustancia blanca subcortical y ganglios basales/tálamo, un 44% (41 pacientes) en el esplenio y un 14% (13 pacientes) a nivel dorsal de tronco (Figura 6).

Cuando se realizan análisis univariable hemos observado que la presencia de LAD en RM en fase subaguda se relacionaba con peor pronóstico de los enfermos con TCE Grave en nuestra serie ( $p < 0.02$ , sensibilidad 77%, especificidad 37%, VPP 39%). Si analizamos la influencia de la localización de dichas lesiones, hemos observado que la mera presencia de lesiones a nivel de sustancia blanca no implica peor pronóstico, pero si la presencia de LAD a nivel del CC y tronco cerebral ( $p < 0.001$ ).

La mayor parte de las LAD del CC y tronco se visualizaron en secuencias T2 y FLAIR, mientras que a nivel subcortical se detectaron en EGT2\*. Un total de 127

pacientes (77%) presentaron lesiones hemorrágicas a nivel subcortical, mientras que sólo el 35% (35 pacientes) de las lesiones de CC y el 44% (31 pacientes) de las lesiones de tronco fueron hemorrágicas. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el carácter hemorrágico de las lesiones subcorticales y de ganglios basales exclusivamente ( $p<0.001$ ). Sin embargo, el número de lesiones contabilizadas en EGT2\* en dicha localización no fue estadísticamente significativo ( $p=0.8$ ), ni tampoco lo fueron a nivel de CC ni tronco ( $p=0.2$ )

El volumen de las lesiones medido en FLAIR y T2 a nivel del CC y tronco cerebral supuso más del 50% del volumen total de las lesiones. En el cuerpo calloso la media del volumen fue de  $0.36\pm1.27$ cc en T2 y  $0.49\pm1.59$ cc en FLAIR. En tronco, el volumen fue de media  $0.12\pm0.44$ cc en secuencias T2 y  $0.14\pm0.5$ cc en FLAIR. No hubo relación entre la edad de los enfermos y el volumen de las lesiones ( $p=0.7$ ). (Tabla 5)

	GOS	Pacientes	Media	Desv.Típica	P
<b>Vol GB T2</b>	Favorable	134	0.05	0.16	$p<0.02$
	Desfavorable	94	0.17	0.51	
<b>Vol GB Flair</b>	Favorable	133	0.063	0.19	$p=0.005$
	Desfavorable	91	0.2	0.46	
<b>Vol CC T2</b>	Favorable	36	0.49	0.72	$p=0.001$
	Desfavorable	52	1.38	2.52	
<b>Vol CC Flair</b>	Favorable	34	0.81	1.24	$p=0.003$
	Desfavorable	51	1.42	3.01	
<b>Vol TE T2</b>	Favorable	32	0.25	0.35	$p=0.02$
	Desfavorable	33	0.67	1.04	
<b>Vol TE Flair</b>	Favorable	33	0.24	0.33	$p=0.009$
	Desfavorable	32	0.85	1.15	

Tabla 5. Resumen de volúmenes de las lesiones medidos en secuencias T2 y Flair en Ganglios Basales (GB), Cuerpo Calloso (CC) y Tronco del encéfalo (TE).

## **DIFERENCIAS ENTRE LAS DOS SERIES DE ENFERMOS CON RM**

Cuando analizamos las diferencias entre las dos series de enfermos con RM, observamos que en la serie de enfermos retrospectiva la edad media es 5 años menor que en la serie prospectiva ( $36,1 \pm 14$  años vs  $40 \pm 15,7$  años,  $p < 0.03$ ). También encontramos diferencias entre los mecanismos lesionales, siendo los accidentes de tráfico más frecuentes en la serie prospectiva ( $p < 0.001$ ). Sin embargo, a pesar de estos hallazgos, no existieron diferencias significativas en cuanto a la mortalidad ni la evolución final de los enfermos. Tampoco observamos diferencias en la distribución por sexos, en el GCS inicial, en las alteraciones pupilares ni en la presencia de hipoxia o hipotensión. (Tabla 6)

<b>Características Demográficas</b>	<b>Serie Retrospectiva n=288</b>	<b>Serie Prospectiva n= 93</b>	<b>P</b>
<b>Edad</b>	36,1±14 years	40 ±15,7years	<0.03
<b>Sexo</b>			
<b>Varón</b>	229 (79%)	78 (84%)	NS
<b>Mujer</b>	59 (21%)	15 (16%)	
<b>Mecanismo lesional</b>			
<b>Tráfico</b>	188 (65%)	70(75%)	0.004
<b>Caída</b>	71 (25%)	23 (25%)	
<b>Impacto/Otros</b>	29 (10%)	0	
<b>Alteración Pupilar</b>	45 (16%)	12 (13%)	NS
<b>GCS inicial</b>			
<b>3</b>	47 (16%)	17 (18%)	NS
<b>4</b>	30 (11%)	7(8%)	
<b>5</b>	32 (11%)	5(6%)	
<b>6</b>	36 (12%)	7(8%)	
<b>7</b>	30 (11%)	9 (9%)	
<b>8</b>	18 (6%)	3 (3%)	
<b>&gt;8</b>	95 (33%)	45 (48%)	
<b>Hipotensión/Hipoxia</b>	66 (23%)	25 (26%)	NS
<b>TCDB CT Clasificación</b>			
<b>Tipo I-II</b>	192 (67%)	59 (63%)	NS
<b>Tipo III-IV</b>	17 (6%)	14 (15%)	
<b>Tipo V-VI</b>	79 (27%)	20(22%)	
<b>Mortalidad</b>	12 (4%)	4 (4%)	NS
<b>Evolución 1 año</b>			
<b>Buena</b>	192 (66%)	67 (71%)	NS
<b>Mala</b>	96 (34%)	27 (29%)	

Tabla 6: Resumen de las características demográficas de los enfermos incluidos en las dos series. (TCDB : Traumatic Coma Data Bank. NS: no estadísticamente significativo). Evolución al año del traumatismo sin contar los pacientes fallecidos en ambos grupos.



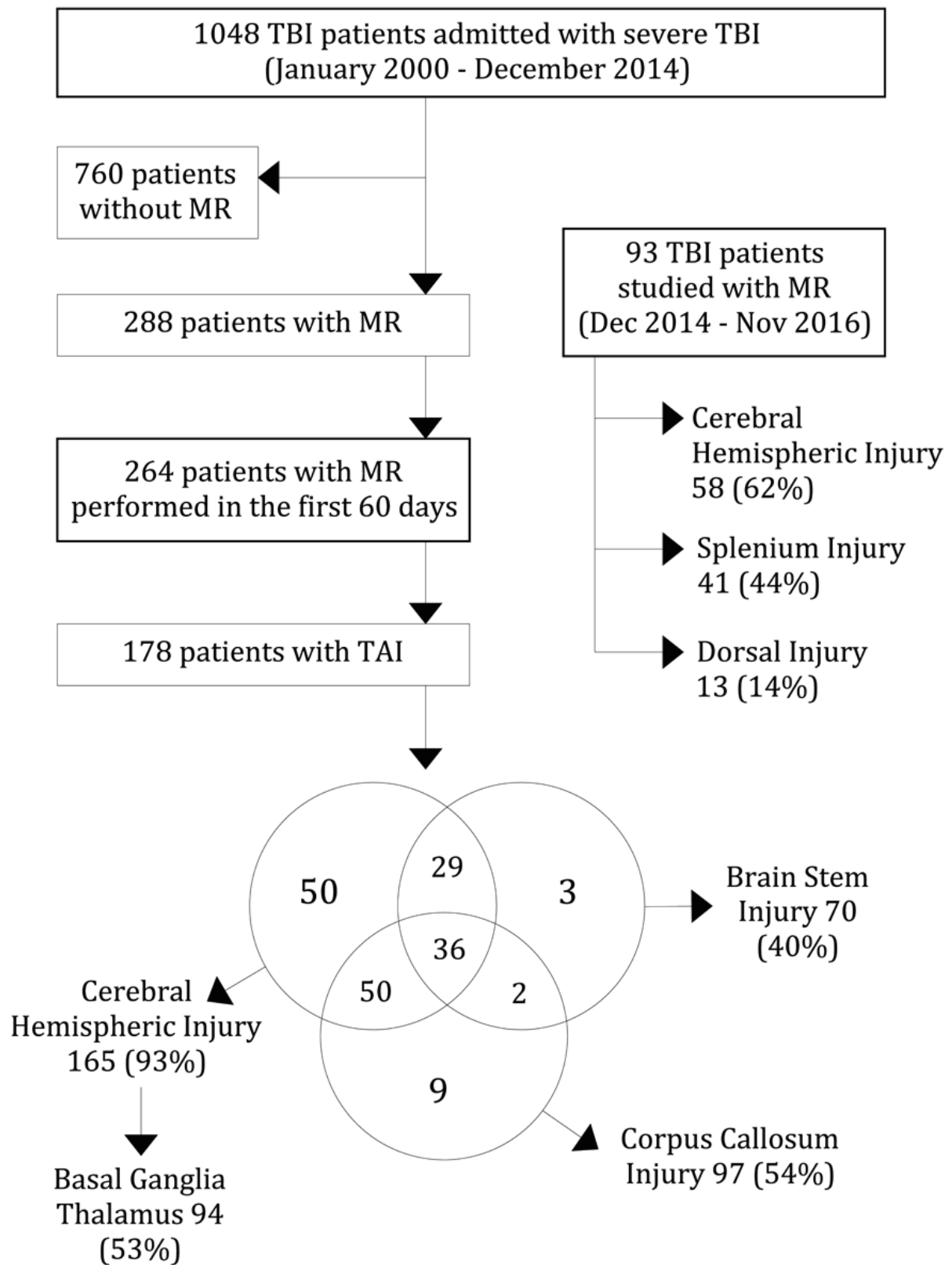


Figura 6 .Distribución de las lesiones tipo LAD en las dos series de enfermos incluidas en el Estudio II.

## ANÁLISIS MULTIVARIABLE

La variable evolución se ha dividido en tres categorías para los análisis multivariantes según el GOSE: Grupo 1: buena evolución (GOSE 7,8), Grupo 2: discapacidad moderada (GOSE 5,6) y Grupo 3: discapacidad severa/estado vegetativo persistente o muerte (GOSE 1,2,3,4). Encontramos una distribución homogénea de los pacientes en los tres grupos, 96 pacientes (36%) tuvieron buena evolución, 79 pacientes (30%) presentaron una discapacidad moderada y 89 pacientes (34%) tuvieron mala evolución.

Se realizaron análisis multivariantes ajustados a los factores pronósticos del IMPACT<sup>83, 90</sup> en los 264 pacientes con TCE Grave y RM craneal realizada en fase subaguda. Para simplificar los análisis se seleccionó el número y volumen de las lesiones detectadas en secuencias T2. La suposición de proporcionalidad de la odds no se cumplió sólo para las lesiones de tronco cerebral: lesiones dorsales de mesencéfalo y protuberancia (Tablas 7 y 8). La odds ratio estimada permaneció constante en todas las variables radiológicas de resonancia excepto en estas dos, probablemente debido al pequeño número de pacientes incluidos en el grupo 2 (dorsal: 3 y protuberancia: 10 pacientes) y grupo 3 (dorsal: 6 y protuberancia: 7), comparado con grupo 1 (17 and 20 pacientes respectivamente). Para poder extrapolar los datos para su uso clínico, se ha aceptado esta violación de la asunción en nuestro modelo final. La lesión a nivel del esplenio del cuerpo calloso y las lesiones de tronco cerebral han sido los factores predictores de riesgo de mal pronóstico más importantes de nuestro modelo de OP. Estos valores se reafirman al comprobar la asunción de OP del modelo mediante el test de Brant ( $p=0.83$ ).

<b>Categorización</b>	<b>GOSE 1 vs 2&amp;3</b>	<b>GOSE1&amp;2vs3</b>	<b>OR</b>
<b>Edad</b>	0.67	0.56	0.95 (0.93-0.97)
<b>Motor</b>	1.17	1.25	1.2 (1.04-1.38)
<b>Pupilas</b>			
Normal	1.93	1.8	1.89 (0.97-3.64)
Alteradas	1	1	1
<b>Insultos Secundarios</b>			
No	1.82	1.76	1.83 (1.1-3.04)
Si	1	1	1
<b>CT IMPACT</b>			
1	1.39	1.67	1.46 (0.84-2.51)
2	0.73	1.75	1.06 (0.34-3.2)
3	1	1	1

Tabla 7. Modelo de regresión ordinal. La variable evolución se dicotomiza en 1 vs23 y 12vs3 de acuerdo al GOSE. Se aplica un análisis de regression logística binaria para desarrollar los modelos para las respuestas dicotomizadas y comprobar la asunción de proporcionalidad de la odds ratio.

<b>Categorización</b>	<b>GOSE 1 vs 2&amp;3</b>	<b>GOSE1&amp;2vs3</b>	<b>OR</b>
<b>Sustancia Blanca:</b>			
Hemorrágica	3.19	2.22	1.9 (1-3.58)
Numero	0.91	0.91	0.97 (0.89-1)
Volumen	0.34	0.41	0.36 (0.15-0.87)
<b>Ganglios Basales &amp;Talamo</b>	1.52	1.87	1.75 (1-2.89)
<b>CC</b>	2.24	1.47	1.77 (1.06-2.98)
Esplenio	3.03	2.06	2.6 (1.5-4.5)
Numero	1	0.69	0.91 (0.49-1.02)
Volumen	0.61	0.79	0.66 (1-2.89)
<b>Tronco Cerebral</b>	1.83	1.89	1.96 (1.4-3.36)
Dorsal	4.18	1.64	3.1 (1.33-7.22)
Protuberancia	6	3.13	2.69 (1.34-5.39)
Numero	0.63	0.5	0.58 (0.41-0.81)
Volumen	0.42	0.22	0.33 (0.12-0.91)

Tabla 8. Modelo de regresión ordinal para las variables de RM. La variable evolución se dicotomiza en 1 vs23 y 12vs3 de acuerdo al GOSE. Se aplica un análisis de regression logística binaria para desarrollar los modelos para las respuestas dicotomizadas y comprobar la asunción de proporcionalidad de la odds ratio.

Tras realizar los análisis multivariable hemos obtenido los siguientes resultados:

## **1. Lesiones hemorrágicas**

El número de LAD hemorrágicas contabilizadas en secuencias EGT2\* en todas las localizaciones no se relacionó con el pronóstico final de los enfermos ( $p>0.5$ ). Encontramos diferencias estadísticamente significativas entre lesiones hemorrágicas y no hemorrágicas exclusivamente a nivel de las lesiones de sustancia blanca y ganglios basales/tálamo ( $p<0.05$ , OR 1.9, 95% IC:1-3.58, Wald 3.96).

## **2. Lesiones en la Sustancia Blanca**

La presencia de lesiones tipo LAD en sustancia blanca no fue un factor pronóstico independiente de mal pronóstico en nuestra serie ( $p=0.14$ ).

## **3. Lesiones en los Ganglios Basales / Tálamo**

La presencia de LAD en ganglios basales/tálamo se asoció con peor pronóstico en nuestro grupo de enfermos con TCE grave ( $p<0.001$ , OR 1.75, 95% IC:1-2.89), así como el número y volumen de lesiones contabilizadas en secuencias T2 a nivel de sustancia blanca y ganglios basales (número:  $p=0.02$ , OR 0.94, 95% IC:0.89-1, Wald 5.19; volumen T2:  $p=0.02$ , OR 0.36, 95% IC:0.15-0.87, Wald 5.19).

## **4. Lesiones en el Cuerpo Calloso**

Las lesiones en el CC se asociaron con peor pronóstico ( $p=0.015$ , OR 1.77, 95% IC:1.06-2.98, Wald 5.89). La presencia de lesiones a nivel del esplenio fue un factor de riesgo independiente ( $p=0.014$ , OR 2.6, 95% IC:1.5-4.5, Wald 11.7), así como el número y volumen de las mismas ( $p=0.09$ , OR 0.63, 95% IC:0.44-0.89, Wald 6.74).

## **5. Lesiones en el Tronco Cerebral**

Las lesiones de LAD en tronco cerebral también se relacionaron con peor pronóstico ( $p=0.015$ , OR 1.96, 95% IC:1.14-3.36, Wald= 5.94). Pero no todos los

enfermos con lesiones de tronco experimentaron una evolución mala, 44% de los enfermos tuvieron mala evolución mientras que un 30% presentaron una discapacidad moderada y un 26% tuvieron buena evolución.

Las lesiones de tronco predominaron a nivel de mesencéfalo en un 88% de los enfermos con lesiones de tronco (62 pacientes), mientras que un 52% (37 pacientes) presentaron lesiones en protuberancia. De estos enfermos sólo 27 (39%) presentaron lesiones a nivel dorsal de ambos niveles, lo que supone un 10% del total de la serie retrospectiva. La localización dorsal fue un factor de mal pronóstico independiente ( $p=0.007$ , OR 3.21, 95% IC:1.37-7.48, Wald 7.29), así como la localización en protuberancia ( $p=0.006$ , OR 2.69, 95% IC:1.34-5.39, Wald 7.49). Las lesiones bilaterales no alcanzaron significación estadísticas tras ajustar los análisis a los factores pronósticos ( $p=0.1$ ). Estos resultados probablemente sean debido al pequeño número de pacientes con lesiones bilaterales en nuestra serie, sólo 26 enfermos presentaron dichas lesiones y 6 de ellos tuvieron buena evolución.

El número ( $p=0.02$ , OR 0.58, 95% IC:0.41-0.81, Wald 9.96) y el volumen de las lesiones de tronco ( $p=0.03$ , OR 0.34, 95% IC:0.12-0.91, Wald 4.53 ) se relacionó con la mala evolución al año del traumatismo de nuestro enfermos.

## **6. Hemorragia Intraventricular**

La presencia de hemorragia intraventricular en la TC inicial también se relacionó con discapacidad moderada y severa en nuestra serie ( $p=0.02$  OR 1.84, 95% IC:1.1-3.08, Wald 5.41). Como se ha descrito previamente la presencia de hemorragia intraventricular en la TC inicial se encuentra relacionada con la presencia de LAD en la RM ( $p<0.01$ ).

En la tabla 9 se resumen todos los hallazgos más relevantes de los análisis de regression ordinal de las diferentes variables de RM.

Finalmente, hemos desarrollado un modelo pronóstico añadiendo los hallazgos de la RM en fase subaguda a las variables pronósticas clásicas descritas en el estudio IMPACT. Hemos añadido cada una de las variables de RM estudiadas a los modelos “Core model” y “Extended model” del estudio IMPACT. La presencia de LAD hemorrágica a nivel subcortical/ganglios basales, la lesión en esplenio y la lesión dorsal de tronco son las variables que aportan mayor información al modelo. Cada una de estas variables ha sido un factor de mal pronóstico independiente en nuestro modelo de regresión ordinal. El coeficiente de Harrel para el nuevo modelo con estas variables de RM ha sido más alto con un valor de 0.73 (95% IC 0.67-0.77), mientras que para el modelo con las variables sólo del IMPACT era 0.68 (95% IC 0.63-0.73). Además el valor del ORC también ha sido más alto en el modelo con las variables de RM. El ORC para el modelo de RM ha sido de 0.71 (95% IC 0.63-0.79), y para el modelo del IMPACT fue 0.64 (95% IC 0.53-0.76).

Estos modelos pronósticos se aplicaron a la serie prospectiva de 93 enfermos (muestra de validación). En esta serie de pacientes el modelo que incluía los hallazgos de RM mantuvo una capacidad discriminatoria superior que la obtenida en el modelo de las variables clásicas descritas en el IMPACT. El coeficiente de Harrel con RM es de 0.71 y el del modelo IMPACT es 0.67; y el ORC con RM es 0.7 frente a 0.66 del modelo del IMPACT. Este modesto aumento de los coeficientes se basa fundamentalmente en una mejor predicción del pronóstico de los enfermos con una discapacidad moderada (coeficiente de Harrel para evolución intermedia sólo incluyendo las variables clásicas descritas del IMPACT es de 0.53, mientras que si incluimos las variables de RM es de 0.63). Estos resultados apoyan nuestra hipótesis de que los hallazgos de RM mejoran la predicción pronóstica de los enfermos con TCE grave.

Hallazgos RM	OR (95% IC)	Wald	P	R <sup>2</sup>
<b>Hemorrágico</b>	1.9 (1-3.58)	3.96	<0.05	0,19
<b>Subcortical/ GGBB</b>	1.75 (1-2.89)	4.73	<0.01	0.18
<b>Ganglios Basales</b>				
<b>Esplenio</b>	2.6 (1.5-4.5)	11.7	<0.001	0.19
<b>Volumen CC</b>	0.66 (1-2.89)	4	0.04	0.19
<b>Dorsal</b>	3.1 (1.33-7.22)	7.29	<0.001	0.18
<b>Volumen Tronco</b>	0.34 (0.12-0.91)	4.53	0.03	0.18
<b>Protuberancia</b>	2.69 (1.34-5.39)	7.49	<0.001	0.22

Tabla 9. Análisis multivariable mediante regresión ordinal. El modelo predice el pronóstico mediante la odds proporcional de cada variable ajustada al resto de las variables del modelo IMPACT. El GOSE se divide en tres grupos y se analiza como variable dependiente. (R<sup>2</sup> corresponde al valor de R<sup>2</sup> Nagelkerke, P al valor de la p, Wald al coeficiente estadístico de Wald y OR a la odds ratio con su intervalo de confianza del 95%)

## **ESTUDIO III**

**Estudio comparativo de las diferentes  
secuencias de RM convencional y  
su valor diagnóstico en la lesión  
axonal difusa**





## NEUROCIRUGÍA

[www.elsevier.es/neurocirugia](http://www.elsevier.es/neurocirugia)


## Investigación clínica

# Resonancia magnética en el traumatismo craneal grave: estudio comparativo de las diferentes secuencias de resonancia magnética convencional y su valor diagnóstico en la lesión axonal difusa



Marta Cicuendez<sup>a,\*</sup>, Ana Castaño-León<sup>b</sup>, Ana Ramos<sup>c</sup>, Amaya Hilario<sup>c</sup>, Pedro A. Gómez<sup>b</sup> y Alfonso Lagares<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Neurocirugía, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>b</sup> Departamento de Neurocirugía, Instituto de Investigación i+12, Hospital Universitario 12 de Octubre. Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

<sup>c</sup> Departamento de Neurorradiología, Hospital Universitario 12 de Octubre. Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 9 de marzo de 2017

Aceptado el 5 de junio de 2017

On-line el 17 de julio de 2017

Palabras clave:

Resonancia magnética

Lesión axonal difusa

Lesión cerebral traumática

Traumatismo craneal grave

## RESUMEN

**Objetivo:** El objetivo de este estudio es determinar qué secuencias de resonancia magnética (RM) convencional diagnostican de manera más sensible las lesiones asociadas a lesiones axonales difusas (LAD) en pacientes con TCE grave.

**Material y métodos:** Se analizaron de manera retrospectiva los datos de 264 pacientes con TCE grave y RM realizada dentro de las primeras 8 semanas tras el TCE. Se recogieron todas las variables clínicas potencialmente relacionadas con el pronóstico de los enfermos, así como los datos de la tomografía computarizada inicial. A todos los enfermos se les practicó un estudio de RM convencional con secuencias spin-eco potenciadas en T1 y T2, secuencia FLAIR y eco de gradiente T2 (EGRT2\*). Las diferentes LAD visualizadas fueron caracterizadas según su localización y clasificadas siguiendo las escalas de Gentry y Firsching en cada secuencia. Se calculó el grado de concordancia entre la clasificación obtenida en las diferentes secuencias y la obtenida de forma definitiva por el paciente, así como el área bajo la curva ROC de cada una de ellas con respecto al pronóstico final de los pacientes.

**Resultados:** En las secuencias T2, FLAIR y EGRT2\* se visualizan las LAD de manera adecuada en más del 80% de los casos. En FLAIR se visualizan mejor las LAD hemisféricas a nivel subcortical y el EGRT2\* resalta las LAD hemorrágicas. En nuestra serie hemos visto que el grado de concordancia para diagnosticar LAD entre las secuencias T2, FLAIR y EGRT2\* es alto (0,8). La secuencia T2 es la que tuvo un valor más alto en las curvas ROC tanto en la clasificación de Gentry (0,68; IC 95%: 0,61-0,76;  $p < 0,001$ , Nagerlkerke-R<sup>2</sup> 0,26) como en la de Firsching (0,64; IC 95%: 0,57-0,72;  $p < 0,001$ , Nagerlkerke-R<sup>2</sup> 0,19), seguida de la secuencia FLAIR y de la EGRT2\*. Se observó, tras realizar un análisis multivariable, que las clasificaciones de Gentry

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [marta.cicuendez@gmail.com](mailto:marta.cicuendez@gmail.com) (M. Cicuendez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.neucir.2017.06.001>

1130-1473/© 2017 Sociedad Española de Neurocirugía. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

y Firsching determinadas de forma independiente en cada secuencia se relacionaban con el pronóstico final de los enfermos al año del traumatismo ( $p < 0,02$ ).

**Conclusiones:** Para el diagnóstico adecuado de LAD en el TCE grave recomendamos la realización de una RM convencional en fase subaguda que incluya al menos las secuencias T2, FLAIR y eco de gradiente en los diferentes planos de corte. Estos hallazgos aumentan el valor pronóstico de los modelos descritos en el TCE grave.

© 2017 Sociedad Española de Neurocirugía. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Magnetic resonance in traumatic brain injury: A comparative study of the different conventional magnetic resonance imaging sequences and their diagnostic value in diffuse axonal injury

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Magnetic resonance imaging  
Diffuse axonal injury  
Traumatic brain injury  
Severe head trauma

**Objective:** To compare the identification capability of traumatic axonal injury (TAI) by different sequences on conventional magnetic resonance (MR) studies in traumatic brain injury (TBI) patients.

**Material and methods:** We retrospectively analyzed 264 TBI patients to whom a MR had been performed in the first 60 days after trauma. All clinical variables related to prognosis were registered, as well as the data from the initial computed tomography. The MR imaging protocol consisted of a 3-plane localizer sequence T1-weighted and T2-weighted fast spin-echo, FLAIR and gradient-echo images (GRE2\*). TAI lesions were classified according to Gentry and Firsching classifications. We calculated weighted kappa coefficients and the area under the ROC curve for each MR sequence. A multivariable analyses was performed to correlate MR findings in each sequence with the final outcome of the patients.

**Results:** TAI lesions were adequately visualized on T2, FLAIR and GRE2\* sequences in more than 80% of the studies. Subcortical TAI lesions were well on FLAIR and GRE2\* sequences visualized hemorrhagic TAI lesions. We saw that these MR sequences had a high inter-rater agreement for TAI diagnosis (0.8). T2 sequence presented the highest value on ROC curve in Gentry (0.68, 95%CI: 0.61-0.76,  $p < 0.001$ , Nagerlkerke- $R^2$  0.26) and Firsching classifications (0.64, 95%CI: 0.57-0.72,  $p < 0.001$ , Nagerlkerke- $R^2$  0.19), followed by FLAIR and GRE2\* sequences. Both classifications determined by each of these sequences were associated with poor outcome after performing a multivariable analyses adjusted for prognostic factors ( $p < 0.02$ ).

**Conclusions:** We recommend to perform conventional MR study in subacute phase including T2, FLAIR and GRE2\* sequences for visualize TAI lesions. These MR findings added prognostic information in TBI patients.

© 2017 Sociedad Española de Neurocirugía. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

El traumatismo craneoencefálico (TCE) es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en pacientes jóvenes<sup>1,2</sup>. La tomografía computarizada (TC) craneal es la prueba fundamental para el diagnóstico inicial y seguimiento de estos enfermos. Los hallazgos en TC craneal determinan, junto a la clínica, el tratamiento inicial y la indicación quirúrgica de las lesiones traumáticas de estos pacientes<sup>3,4</sup>. Estos hallazgos iniciales se han asociado con el pronóstico final de estos enfermos en múltiples publicaciones, pero la TC tiene limitaciones diagnósticas, dado que se trata de una prueba radiológica muy poco sensible para lesiones axonales difusas (LAD) y lesiones de fosa posterior<sup>5</sup>.

La LAD está presente en gran parte de los enfermos con TCE grave y se ha relacionado en gran medida con su alta morbilidad<sup>6-9</sup>. La resonancia magnética (RM) ha demostrado ser una prueba muy sensible para detectar este tipo de lesiones, pero los mayores tiempos requeridos para realizar la prueba junto a las dificultades técnicas han hecho que su uso sea excepcional en el manejo inicial en estos enfermos. En la actualidad se han publicado numerosos artículos de investigación sobre nuevas secuencias de RM, como la secuencia de susceptibilidad magnética (SWI), el tensor de difusión o la tractografía para mejorar el diagnóstico de LAD y su posible relación con el pronóstico en el TCE<sup>10-12</sup>. Sin embargo, estas secuencias son más complejas que las secuencias convencionales y provocan un incremento del tiempo y del coste de la prueba en estos enfermos críticos clínicamente inestables.

El objetivo del presente trabajo es doble. En primer lugar, establecer un protocolo de estudio de RM convencional con un mínimo de secuencias que acorte el tiempo de estudio para poder realizar una RM en estos pacientes en fase subaguda. Y en segundo lugar, determinar qué secuencias de RM convencional diagnostican de manera más sensible las LAD en pacientes con TCE grave.

## Material y métodos

### Criterios de inclusión y recogida de datos

Se analizaron de manera retrospectiva los datos de 288 pacientes con TCE grave y RM realizada en nuestro centro en fase subaguda. Se seleccionaron de una base de datos prospectiva de 1.048 enfermos consecutivos con TCE grave registrada desde el 1 de enero de 2000 hasta el 1 de diciembre de 2014. Todos estos pacientes cumplían los siguientes criterios de inclusión: 1) edad mayor o igual a 15 años; 2) Glasgow Coma Scale Score (GCS) de 8 o menos postresucitación al ingreso o deterioro del GCS a 8 o menos en las primeras 48 h después del traumatismo (aunque presentasen un GCS más alto al ingreso); 3) supervivencia mayor de 48 h después del trauma; 4) ausencia de signos de muerte cerebral al ingreso (midriasis bilateral arreactiva, etc.).

Los criterios de exclusión incluían población pediátrica, imposibilidad de realizar las pruebas radiológicas por inestabilidad hemodinámica u otros motivos, traumatismos penetrantes y haber recuperado el nivel de conciencia tras retirar la sedación o relajación.

Los datos clínicos y demográficos fueron recogidos por personal médico durante el ingreso e incluían las variables: edad, sexo, mecanismo del traumatismo, presencia de lesiones extracraneales, examen pupilar, GCS, hallazgos de la TC inicial expresados según la escala del Traumatic Coma Data Bank<sup>4</sup>.

El tratamiento médico se realizó en la Unidad de Cuidados Intensivos de Politraumatizados de nuestro hospital siguiendo las guías internacionales sobre manejo del TCE grave<sup>13</sup>. La evolución de los enfermos se valoró al año del traumatismo mediante la escala Glasgow Outcome Score (GOS)<sup>14</sup>.

### Protocolo de imagen

A todos los enfermos que cumplían los criterios de inclusión se les realizó una RM en fase subaguda. Un total de 207 estudios se realizaron en los primeros 30 días mientras que 57 fueron realizados dentro de los 60 días después del TCE. Se excluyeron 24 estudios de los análisis porque fueron realizados pasados 2 meses tras el traumatismo.

Todos los estudios se realizaron en una RM de 1,5 teslas (Signa Excite; GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin, EE. UU.). Se siguieron los siguientes parámetros técnicos:

- Sagital Flair T1 fast spin-eco (TR . 2000, minimum TE . 8-48, inversion recovery . 750, NEX . 2, 320 . 256 matrix).
- Axial T2- fast spin-echo (TR.4000, TE.85, echo-train length.12, NEX.2, 320.256 matrix).

- Axial y coronal FLAIR: Fluid attenuated inversion recovery (TR.10,000, TE.145, TL.2200, NEX.1, variable bandwidth.20, 256.224 matrix).

- Axial y sagital eco de gradiente T2 (EGRT2\*): (TR.550, TE.18, flip angle.28, NEX.2, variable bandwidth.15, 256 . 192 matrix).

### Análisis de la imagen de resonancia magnética

Todos los estudios de imagen fueron analizados por el primer autor (MC) en colaboración con un experto neurorradiólogo (AR). Se definieron las características de los diferentes tipos de LAD según su localización, su carácter hemorrágico, su número y su volumen total en las diferentes secuencias. Los estudios fueron valorados de manera ciega y ambos autores desconocían las características clínicas y el pronóstico de cada enfermo.

Las LAD se clasificaron según su carácter hemorrágico y su localización en sustancia blanca subcortical, ganglios basales o tálamo, cuerpo calloso (CC) (rodilla, esplenio o cuerpo) y tronco cerebral (anterior o dorsal y uni- o bilateral). Estas lesiones fueron cuantificadas en cada una de las secuencias y su volumen se calculó en secuencias T2 y FLAIR usando el programa OsiriX v.5.8.2 DICOM viewer. No se cuantificó el volumen en secuencias eco de gradient T2\* debido al artefacto producido por los productos de degradación de la hemoglobina<sup>15,16</sup>. Para mayor información sobre el cálculo de volúmenes de las lesiones, remitimos al lector a nuestro trabajo previo sobre el valor pronóstico de las lesiones axonales difusas en el CC<sup>17</sup>.

De acuerdo con las características de RM convencional, las lesiones no hemorrágicas se definieron como áreas de aumento de señal o hiperintensas en T2 y FLAIR y las hemorrágicas como focos de disminución de señal o hipointensas en EGRT2\*. En las figuras 1 y 2 se muestran ejemplos de los diferentes tipos de lesiones encontradas en nuestra serie.

Las lesiones fueron clasificadas según la escala de Gentry et al.<sup>18</sup>, que adapta la clasificación descrita por Adams<sup>19</sup> a los hallazgos de la RM y las divide en:

#### Grado 1: Lesiones en sustancia blanca lobar

Grado 2: Lesiones en el cuerpo calloso

Grado 3: Lesiones en porciones dorsolaterales del tronco. Y según la escala de Firsching<sup>20</sup>, que divide las LAD descritas en RM en 4 grupos:

Grado I: Lesiones supratentoriales

Grado II: Lesión unilateral de tronco o supratentorial

Grado III: Lesión bilateral en mesencéfalo o supratentorial

Grado IV: Lesión bilateral en protuberancia o supratentorial

### Análisis estadístico

En nuestro estudio realizamos un análisis descriptivo de las variables demográficas de la serie y de las lesiones visualizadas en los estudios de RM de los 264 enfermos con TCE

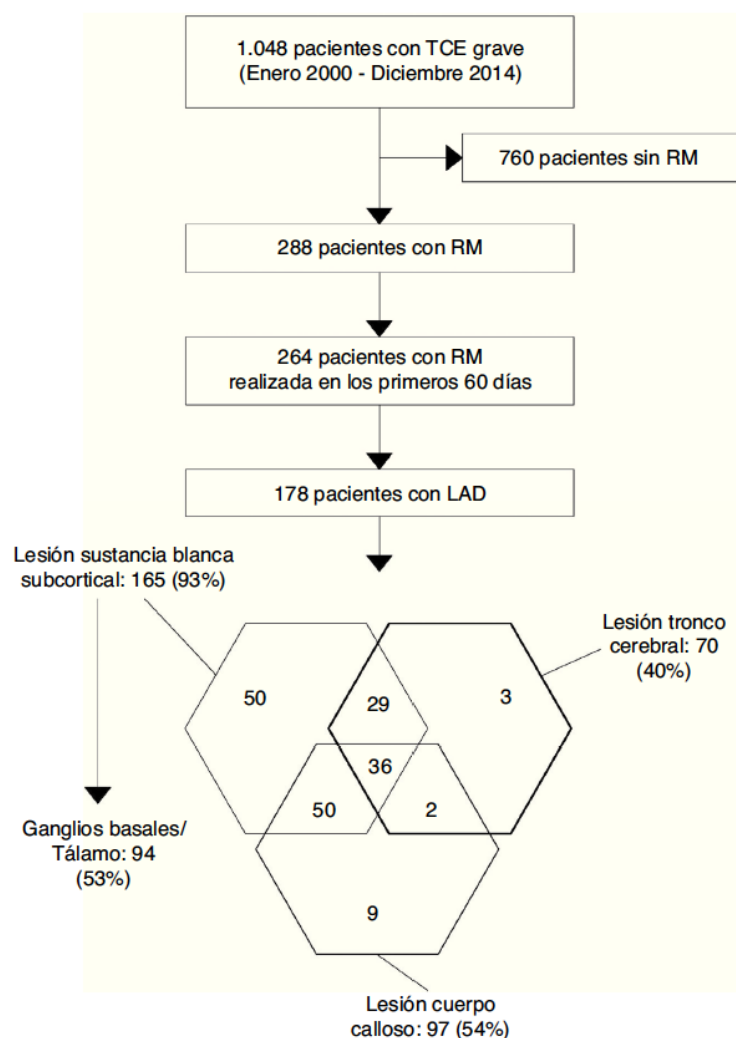


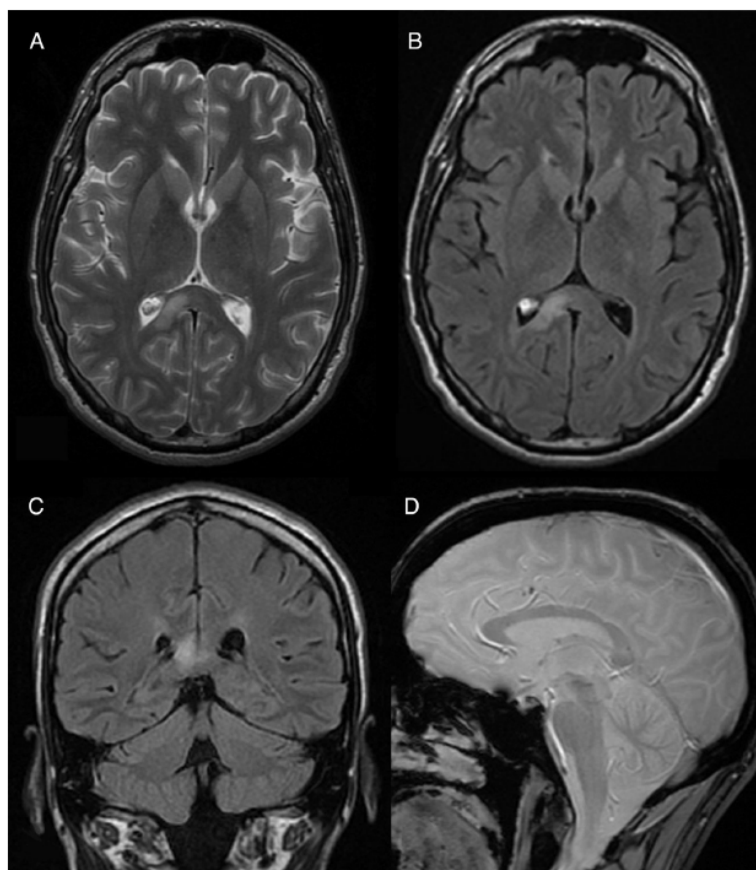
Figura 1 – Resumen de los enfermos con TCE grave admitidos en el Hospital 12 de Octubre durante el periodo de estudio. Diagrama de flujo de los hallazgos de LAD en los 264 enfermos con TCE grave según su localización.

grave. Se determinó una escala de valoración subjetiva para definir la capacidad de detectar la presencia de LAD en cada secuencia dividiéndola en: muy buena (cuando la secuencia permitía distinguir perfectamente las características y localización de las LAD), adecuada (cuando permitía clasificar las LAD aunque la calidad de la imagen no fuera buena) y mala (cuando no era posible identificar las LAD de manera correcta). Se estableció la clasificación de Gentry y Firsching para cada secuencia y la definitiva de cada paciente. Para el establecimiento del grado de concordancia entre las secuencias usamos el coeficiente kappa ponderado para Gentry o Firsching entre Gentry/Firsching de cada secuencia y el valor final de cada enfermo.

La relación entre las variables clínicas y demográficas y la presencia de LAD en RM se estableció mediante una prueba de  $\chi^2$  para variables cualitativas y mediante estudio de correlaciones simples en variables cuantitativas. Para la comparación de los hallazgos según las clasificaciones de Gentry y Firsching en cada una de las secuencias se calculó el área bajo la curva ROC con respecto al pronóstico de los enfermos al año del traumatismo agrupado como buena evolución (GOS 4 y 5) y mala evolución (GOS 1, 2 y 3). Todos los análisis entre el grado final de las clasificaciones y las secuencias se realizaron de manera ciega.

Finalmente, se realizó un análisis multivariable de regresión logística binaria ajustado a los factores pronósticos





**Figura 2** – Ejemplo de lesión axonal difusa en el esplenio del cuerpo calloso. A) Axial T2 donde se visualiza lesión hiperintensa no hemorrágica en el esplenio del CC. B) Axial FLAIR. C) Coronal FLAIR lesión hiperintensa en el esplenio. D) Sagital eco de gradiente donde se confirma el carácter no hemorrágico de la lesión.

descritos en el estudio IMPACT: «core model» (edad, valor motor de GCS y reactividad pupilar) y «extended model» (información TC y presencia de insultos secundarios)<sup>21-23</sup> para establecer la relación del grado de lesión asignado en la escala de Gentry y Firshing por cada secuencia de RM con el pronóstico final de los pacientes.

Todos los análisis se han llevado a cabo mediante el programa estadístico SPSS, estableciendo como límite de significación  $p < 0,05$ .

## Resultados

### Hallazgos en la resonancia magnética

En nuestra serie de 288 enfermos con RM, se excluyeron 24 estudios porque se realizaron pasados los 2 meses tras el traumatismo. En los análisis se incluyeron un total de 264 RM realizadas dentro de los primeros 60 días con una media de

$21 \pm 12$  días. Un 78% de dichos estudios fueron realizados dentro de las primeras 4 semanas tras el ingreso.

Se identificaron 178 pacientes con LAD; el 93% (165 enfermos) presentaban lesiones subcorticales y el 53% (94 enfermos) tenían lesiones en tálamo y ganglios basales. Dentro de este grupo de enfermos con lesiones en sustancia blanca subcortical, 50 pacientes presentaban exclusivamente lesiones a este nivel, mientras que 86 pacientes asociaban también lesiones en ganglios basales, 50 pacientes en CC y 29 en tronco cerebral.

Con respecto al resto de las localizaciones, encontramos un total de 54% (97 pacientes) con lesiones en el CC y 40% (70 pacientes) en tronco cerebral. Solo 9 enfermos tuvieron lesión exclusivamente en CC y 3 en tronco cerebral. Encontramos 2 enfermos que tuvieron lesiones en CC y tronco sin lesiones hemisféricas y un total de 36 pacientes tuvieron lesiones en las 3 localizaciones. La [figura 3](#) resume los hallazgos de LAD en RM según su localización.

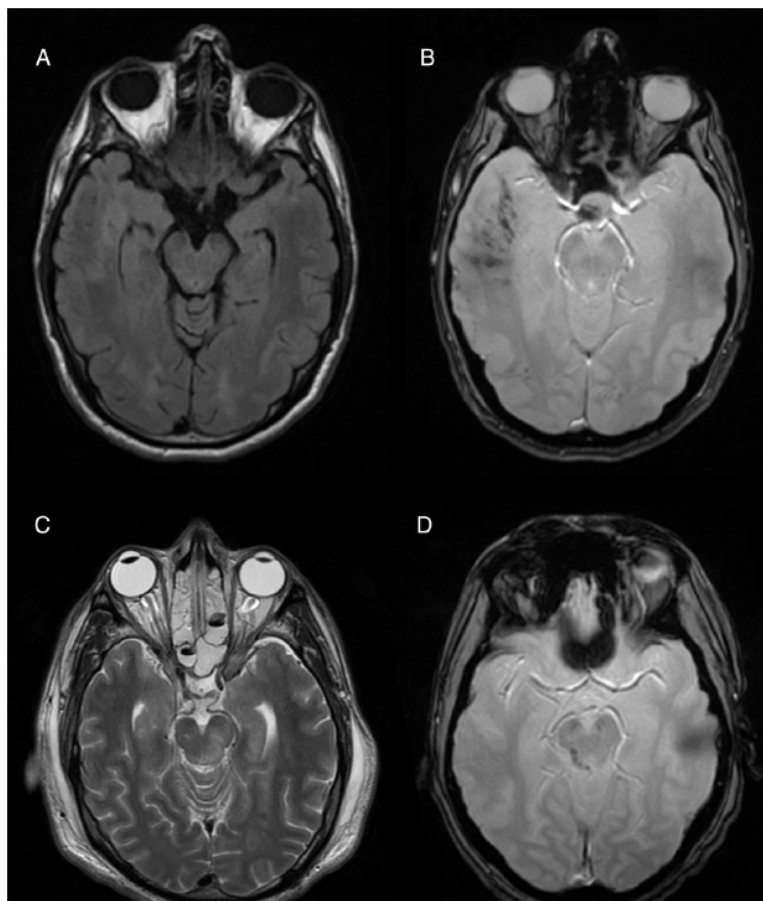


Figura 3 – LAD a nivel subcortical en A y B. A) Axial FLAIR en la que no se visualiza de una manera clara. B) Axial eco de gradiente donde se resaltan las lesiones al ser hemorrágicas. C) Axial T2 con una lesión hiperintensa dorsal a nivel de mesencéfalo no hemorrágica. D) Axial eco de gradiente con LAD dorsal hemorrágica en mesencéfalo.

El mecanismo lesional más frecuente de nuestra serie fue el accidente de tráfico (65%) seguido de la caída/precipitación (24%) y del impacto directo (11%).

Si analizamos la presencia de LAD en RM según el mecanismo lesional, observamos dentro del grupo de los accidentes de tráfico que un 75% de los enfermos presentaban LAD frente a un 58% del grupo de pacientes precipitados y un 57% del grupo de enfermos que sufren impacto directo/otros mecanismos. Las diferencias entre grupos fueron estadísticamente significativas ( $p=0,04$ ).

La media de edad de nuestra serie fue de 36 años (rango 26-45 años) con predominancia de sexo masculino (79% hombres frente a 21% mujeres). El GCS inicial se correlacionó con la presencia de LAD ( $p<0,01$ ), con el número de lesiones en sustancia blanca subcortical en GRE2\* ( $p<0,001$ ) y con el número y volumen de lesiones en CC ( $p<0,001$ ).

Los hallazgos de la TC fueron clasificados según la clasificación del Traumatic Coma Data Bank. No observamos relación entre los hallazgos de la TC inicial y la presencia de LAD en nuestra serie, salvo la presencia de hemorragia

intraventricular ( $p<0,01$ ), que podría ser secundaria al desgarramiento de pequeños vasos a nivel del CC, como han descrito varios autores<sup>24</sup>. La lesión más frecuente en la TC inicial fue la lesión difusa de tipo II. Los hallazgos clínicos y radiológicos se resumen en la [tabla 1](#).

#### Secuencias en resonancia magnética convencional

Las secuencias T1, T2, Flair y EGRT2\* se encuentran en prácticamente todos los estudios: T1 en el 95%, T2 en el 99%, FLAIR en el 97% y eco de gradiente en el 91% de las RM realizadas. En nuestra serie, las LAD se van a visualizar de una manera adecuada en las secuencias T2 (82% de los casos estudiados), en las secuencias FLAIR (un 83% de los casos estudiados) y en las secuencias EGRT2\* (80% de los casos). La secuencia T1 solo permite una buena visualización de las lesiones en un 15% de los enfermos.

Generalmente, en la secuencia FLAIR se visualizan mejor las lesiones a nivel hemisférico subcorticales con respecto a la secuencia T2; por ello, observamos que un total del 64%

**Tabla 1 – Características demográficas de 288 enfermos con TCE grave y RM**

Edad en años	36,1 ± 14
Sexo n (%)	
Hombre	229 (79)
Mujer	59 (21)
Mecanismo n (%)	
Tráfico	188 (65)
Precipitación	71 (25)
Impacto/otros	29 (10)
Alteración pupilar	45 (16)
GCS ingreso	
3	47 (16)
4	30 (11)
5	32 (11)
6	36 (12)
7	30 (11)
8	18 (6)
>8	95 (33)
TCDB CT Clasificación	
Tipo I-II	192 (67)
Tipo III-IV	17 (6)
Tipo V-VI	79 (27)
Hemorragia intraventricular	114 (40)
Mortalidad	12 (4)
Evolución en un año	
Buena	192 (67)
Mala	96 (33)

Resumen de los 288 enfermos con TCE grave y RM realizada en fase subaguda.

de los estudios de nuestra serie fueron calificados como con buena visualización de lesiones en FLAIR frente a un 44% de los estudios en secuencias *spin eco* ponderadas en T2.

La secuencia EGRT2\* presentó una buena visualización de las lesiones en el 65% de los casos, dado que es la secuencia que más resalta las lesiones hemorrágicas. Es una secuencia necesaria en todos los estudios de TCE porque identifica pequeñas lesiones axonales que podrían pasar desapercibidas en otras secuencias, en especial lesiones subcorticales. En nuestra serie, el número de lesiones en EGRT2\* en la sustancia blanca se relacionó con el GCS inicial y con los accidentes de tráfico como mecanismo lesional ( $p < 0,01$ ).

Tras calcular el coeficiente kappa ponderado, se obtuvo un valor de 0,8 para las secuencias FLAIR y T2 y de 0,6 para EGRT2\*, mientras que en la secuencia T1 fue de 0,2 (tabla 2). En nuestra serie hemos visto que el grado de concordancia para diagnosticar LAD entre las secuencias T2, FLAIR y EGRT2\* es alto.

Posteriormente se ha calculado el área bajo la curva de cada secuencia de RM para conocer su valor pronóstico según la clasificación de Gentry y Firsching (fig. 4). La secuencia T2 es la que tuvo un valor más alto tanto en la clasificación de Gentry (0,68; IC 95%: 0,61-0,76;  $p < 0,001$ ; Nagerlkerke- $R^2$  0,26) como en la de Firsching (0,64; IC 95%: 0,57-0,72;  $p < 0,001$ ; Nagerlkerke- $R^2$  0,19), seguida de la secuencia FLAIR y de la EGRT2\*; las que quedaron con el menor valor fueron las secuencias potenciadas en T1.

Por último, se realizó un análisis multivariable ajustado a los factores pronósticos descritos en el estudio IMPACT<sup>25</sup>

**Tabla 2 – Coeficiente Kappa ponderado**

<b>Clasificación de Gentry</b>	
Secuencia T1	0,25 (0,14-0,36)
Secuencia T2	0,87 (0,82-0,92)
Secuencia FLAIR	0,88 (0,82-0,93)
Secuencia EGRT2*	0,61 (0,47-0,74)
<b>Clasificación de Firsching</b>	
Secuencia T1	0,25 (0,16-0,34)
Secuencia T2	0,85 (0,79-0,91)
Secuencia FLAIR	0,88 (0,82-0,94)
Secuencia EGRT2*	0,64 (0,54-0,75)

Coeficiente de kappa ponderado en las diferentes secuencias con respecto a la referencia que es la clasificación de Firsching o Gentry obtenida por la combinación de todas las secuencias.

mediante una regresión logística binaria. Se observó que tanto la clasificación de Gentry como la de Firsching en cada una de las secuencias se relacionaba con el pronóstico final de los enfermos al año del traumatismo ( $p < 0,02$ ). Ambas clasificaciones se asociaban con la mala evolución de los pacientes, incluso en las secuencias con peor visualización, como las secuencias ponderadas en T1. Estos resultados apoyan nuestra hipótesis de que los hallazgos en RM craneal realizada en fase subaguda aumentan el valor pronóstico de los modelos descritos en el TCE grave.

## Discusión

La introducción de la TC craneal revolucionó el tratamiento y manejo de los enfermos con TCE grave en fase aguda. Se trata de una prueba de imagen rápida y fácil de realizar, que acepta todo tipo de materiales y que se puede realizar en pacientes intubados. Ha demostrado su utilidad en la valoración de la enfermedad traumática potencialmente quirúrgica, dado que tiene muy buena definición para las lesiones hemorrágicas y las fracturas craneales<sup>3,26</sup>. La clasificación más utilizada en la actualidad es la clasificación del Traumatic Coma Data Bank (TCDB)<sup>4</sup>. Esta clasificación identifica a los pacientes con mayor riesgo de desarrollo de hipertensión intracraneal y establece el pronóstico de los enfermos en cuanto al riesgo de muerte, así como su buena o mala evolución, pero no realiza una determinación pronóstica más específica, como predecir alteraciones neuropsicológicas<sup>3</sup>.

En la práctica clínica hemos observado que la TC craneal presenta limitaciones diagnósticas, dado que un número importante de pacientes con TCE grave y mala situación neurológica tienen una TC craneal normal<sup>27</sup>. Esto se debe fundamentalmente a 2 razones: la primera es que se trata de una prueba poco sensible para visualizar LAD, en especial las de tipo no hemorrágicas. Y la segunda es su escasa sensibilidad en la identificación de las lesiones de fosa posterior, sobre todo lesiones a nivel del tronco cerebral, que suelen implicar una mayor gravedad y peor evolución de los enfermos<sup>5-8,17</sup>.

La RM es una técnica muy sensible para detectar lesiones en sustancia blanca, ganglios basales y fosa posterior, por lo que se convierte en la técnica de elección para diagnosticar LAD<sup>15</sup>. Sin embargo, su utilidad en el momento agudo se ve dificultada por los largos tiempos de adquisición de las imágenes, la incompatibilidad de determinados materiales con la



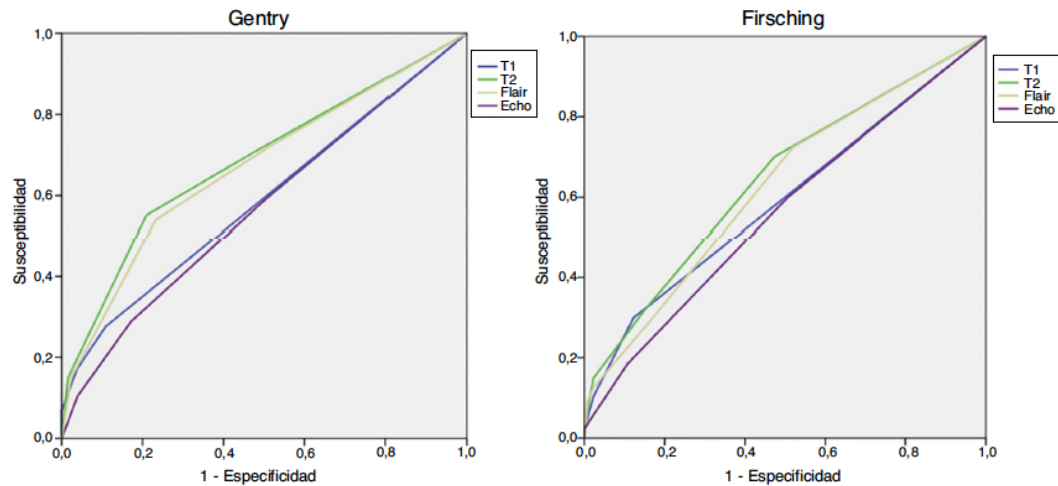


Figura 4 – Curvas ROC de las diferentes secuencias según la clasificación de Gentry y Firsching. En ambas el valor más alto corresponde a la secuencia T2 seguida del FLAIR y el eco de gradiente.

RM (fijadores externos, tubos de intubación...) y por la disponibilidad de los equipos en cada centro. Estas dificultades se están superando en los últimos años mediante el uso de materiales compatibles con RM y la menor duración de los estudios, lo que permiten la realización de estudios en una fase subaguda en el TCE grave.

Las secuencias de los estudios de RM craneal presentan varios pulsos de radiofrecuencia con distinto tiempo entre ellos. Cuando el paciente es introducido en un imán muy potente, los protones crean un campo magnético que tiene la misma dirección que la del imán del equipo (magnetización longitudinal). Los pulsos de radiofrecuencia son capaces de transferir energía a los protones y provocar que la magnetización longitudinal disminuya y aparezca una magnetización transversal. Cuando estos pulsos cesan, la dirección de los campos magnéticos vuelve a su situación inicial, provocando que la magnetización longitudinal aumente de nuevo (relajación longitudinal, T1) y la magnetización transversal disminuya y desaparezca (relajación transversal, que se describe por el tiempo de relajación transversal, T2). Así, determinadas secuencias de RM son muy sensibles a la detección de lesiones de LAD, sobre todo aquellas con tiempos de relajación y emisión largos<sup>3</sup>. Las secuencias *spin echo* potenciadas en T1 o en T2 y las secuencias eco de gradiente son las secuencias básicas, habitualmente utilizadas en los estudios de RM.

Las secuencias T2 son útiles para lesiones en CC, núcleos profundos y fosa posterior, pero tienen limitaciones en lesiones periventriculares o subcorticales debido a la presencia de líquido cefalorraquídeo próximo. Las secuencias FLAIR reducen o anulan la señal del líquido, lo que las convierte en muy buenas secuencias para detectar lesiones de sustancia blanca hemisféricas y la presencia de hemorragia subaracnoidea. Las secuencias EGRT2 son muy sensibles a la presencia de sangre o sus productos de degradación y son especialmente útiles a la hora de diagnosticar lesiones de LAD hemorrágicas, sobre

todo si existe un pequeño intervalo de tiempo entre la RM y el traumatismo<sup>3</sup>. Recientemente, Toth et al. han descrito la evolución de lesiones hemorrágicas en la primera semana tras el traumatismo, visualizadas en imagen por susceptibilidad magnética o *susceptibility weighted imaging* (SWI)<sup>28</sup>. La secuencia SWI es más sensible para detectar lesiones hemorrágicas, pero tarda más tiempo que la secuencia EGRT2\*. La técnica SWI fue introducida a partir de 2004 en la práctica clínica por Haacke et al.<sup>29</sup> y en la actualidad forma parte de los protocolos de imagen para caracterización tisular de diferentes tipos de lesiones cerebrales<sup>30</sup>.

En nuestro estudio, la evaluación con RM convencional se basa en el uso de estas 3 secuencias: T2, FLAIR y eco de gradiente en diversos planos de corte. Estas secuencias son rápidas (3-5 min) y el estudio solo requiere de 15 a 20 min en total. Son secuencias complementarias en el diagnóstico de LAD, tal y como hemos demostrado con el cálculo del coeficiente kappa ponderado. Las secuencias T2 y FLAIR resaltan sobre todo LAD no hemorrágicas, mientras que en el EGRT2\* veremos solo las LAD hemorrágicas; por eso, esta secuencia presentaba un coeficiente kappa inferior a las anteriores. Las LAD hemorrágicas pueden pasar desapercibidas en las secuencias T2 y FLAIR, sobre todo si son de pequeño tamaño; por lo que es necesario añadir siempre al protocolo una secuencia eco de gradiente o una secuencia SWI. La secuencia de difusión se introdujo en nuestro protocolo al final del periodo de estudio y, por ello, no se ha tenido en cuenta para los análisis. La difusión detecta las zonas en las que hay una restricción del movimiento normal de los protones y, por lo tanto, del agua. Esta propiedad permite caracterizar precozmente la LAD como han descrito algunos autores, fundamentalmente, a nivel subcortical y del CC<sup>7,10,30</sup>. Al ser una secuencia rápida de 20-30 s, se debe incluir también en el protocolo de estudio de TCE junto a las 3 secuencias anteriores<sup>31</sup>.

La mayor sensibilidad de la RM con respecto a la TC para detectar LAD ha sido descrita en la literatura por numerosos



grupos<sup>3,15</sup>. En nuestra serie, la presencia de LAD y el número de lesiones subcorticales en EGRT2\* se relacionó con el GCS inicial y con el mecanismo lesional. En los accidentes de tráfico, el enfermo está sujeto a fuerzas de aceleración/desaceleración importantes que producen con más frecuencia LAD, tal y como se describe en los modelos experimentales de Ommaya y Gennarelli<sup>32</sup>. En nuestra serie se cumple la teoría centrípeta de Ommaya<sup>32</sup> al existir una relación clara entre la alteración del nivel de conciencia y la presencia y profundidad de las lesiones relacionadas con LAD. Además, podemos afirmar que la clasificación de Adams et al.<sup>19</sup>, también es compatible con lo observado en nuestros enfermos, ya que los pacientes con lesiones en zonas más profundas suelen presentar lesiones en las estaciones anteriores más superficiales, el CC y la sustancia blanca cerebral.

Es evidente la importancia de la RM para establecer un pronóstico de los enfermos con TCE y, en nuestra experiencia, la presencia de LAD se ha asociado a peor pronóstico<sup>7,8,18,20</sup>. En nuestra serie, tanto la clasificación de Firsching como la de Gentry se han relacionado con peor pronóstico de los pacientes al año del traumatismo. La secuencia T2 fue la que presentó mayor capacidad pronóstica con un área bajo la curva de 0,68 según la clasificación de Gentry y de 0,64 en la de Firsching. Probablemente estos resultados se deban a que la secuencia T2 es la que mejor visualiza las lesiones en la fosa posterior y el tronco, lo que permite una buena identificación de los pacientes con lesiones dorsales o de tipo III de Gentry relacionadas con mala evolución<sup>5-7,17</sup>. En las secuencias ponderadas en T1 no se visualizan bien las LAD, sobre todo, las no hemorrágicas, pero ambas clasificaciones determinadas en esta secuencia se relacionaron con el pronóstico final de los enfermos. Además, puede ayudar en el diagnóstico de otras lesiones traumáticas y por eso se recomienda su inclusión en el protocolo. En nuestro estudio, hemos realizado un análisis multivariable ajustado a los factores pronósticos del IMPACT y hemos observado que tanto la clasificación de Firsching como la de Gentry establecida en cada una de las secuencias T1, T2, FLAIR y EGRT2\* de manera independiente se relacionaban con peor pronóstico ( $p < 0,02$ ).

Las principales limitaciones de nuestro estudio son la selección de los pacientes y el tiempo de realización de la prueba. En primer lugar, el estudio se ha realizado sobre un grupo seleccionado de pacientes con TCE que sobreviven a la fase inicial del traumatismo. Y en segundo lugar, la media del tiempo entre el TCE y la RM es de 21 días, por lo que algunos enfermos presentan un intervalo de tiempo suficiente entre el traumatismo y la RM para que se produzcan cambios en las lesiones cerebrales. El tiempo transcurrido entre el traumatismo y la RM es relevante para determinar el pronóstico porque estas lesiones, en especial las no hemorrágicas, pueden ser secundarias al edema inicial y no detectarse en una RM semanas más tarde, cuando se ha resuelto el edema cerebral<sup>15,33</sup>. Se han descrito LAD que desaparecen en los primeros 3 meses tras el TCE, en especial las no hemorrágicas<sup>15</sup>. A pesar de las complicaciones médicas y de las dificultades encontradas para la movilización de los enfermos con TCE grave, es importante realizar la RM dentro de las primeras 4 semanas tras el TCE para disminuir la atenuación de las LAD y mejorar su valor pronóstico.

## Conclusión

La RM es una técnica muy sensible para diagnosticar LAD en el TCE grave. Para su diagnóstico adecuado recomendamos la realización de una RM convencional en fase subaguda (primeras 4 semanas tras el traumatismo) que incluya al menos las secuencias T1, T2, FLAIR y eco de gradiente en los diferentes planos de corte.

En nuestro estudio hemos resaltado la concordancia entre estas 3 secuencias para diagnosticar LAD y su relación con el pronóstico final de los enfermos al año del traumatismo según las escalas de Gentry y Firsching. Existe una relación entre la localización en profundidad de las lesiones en la RM y la evolución de los pacientes. Los enfermos con LAD a nivel del tronco cerebral en las diferentes secuencias presentan peor pronóstico al año del traumatismo.

## Financiación

Este trabajo ha sido financiado por las becas del Fondo de Investigación Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)-Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), con el proyecto FIS número PI14/0157.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Gomez PA, Castano-Leon AM, de-la-Cruz J, Lora D, Lagares A. Trends in epidemiological and clinical characteristics in severe traumatic brain injury: Analysis of the past 25 years of a single centre data base. *Neurocirugía (Astur)*. 2014;25:199-210.
- Leibson CL, Brown AW, Ransom JE, Diehl NN, Perkins PK, Mandrekar J, et al. Incidence of traumatic brain injury across the full disease spectrum: A population-based medical record review study. *Epidemiology*. 2011;22:836-44.
- Lagares A, Ramos A, Alday R, Ballenilla F, Pérez-Núñez A, Arrese I, et al. [Magnetic resonance in moderate and severe head injury: Comparative study of CT and MR findings Characteristics related to the presence and location of diffuse axonal injury in MR] [artículo en español]. *Neurocirugía (Astur)*. 2006;17:105-18.
- Marshall LF, Marshall SB, Klauber MR, Van Berkum Clark M, Eisenberg H, Jane JA, et al. The diagnosis of head injury requires a classification based on computed axial tomography. *J Neurotrauma*. 1992;9 Suppl 1:S287-92.
- Lagares A, Ramos A, Perez-Nunez A, Ballenilla F, Alday R, Gómez PA, et al. The role of MR imaging in assessing prognosis after severe and moderate head injury. *Acta Neurochir (Wien)*. 2009;151:341-56.
- Hilario A, Ramos A, Millan JM, Salvador E, Gomez PA, Cicuendez M, et al. Severe traumatic head injury: Prognostic value of brain stem injuries detected at MRI. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012;33:1925-31.
- Moen KG, Brezova V, Skandsen T, Haberg AK, Folvik M, Vik A. Traumatic axonal injury: The prognostic value of lesion load in corpus callosum, brain stem, and thalamus in different

- magnetic resonance imaging sequences. *J Neurotrauma*. 2014;31:1486-96.
8. Chastain CA, Oyoyo UE, Zipperman M, Joo E, Ashwal S, Shutter LA, et al. Predicting outcomes of traumatic brain injury by imaging modality and injury distribution. *J Neurotrauma*. 2009;26:1183-96.
  9. Pierallini A, Pantano P, Fantozzi LM, Bonamini M, Vichi R, Zylberman R, et al. Correlation between MRI findings and long-term outcome in patients with severe brain trauma. *Neuroradiology*. 2000;42:860-7.
  10. Brezova V, Moen KG, Skandsen T, Vik A, Brewer JB, Salvesen O, et al. Prospective longitudinal MRI study of brain volumes and diffusion changes during the first year after moderate to severe traumatic brain injury. *Neuroimage Clin*. 2014;5:128-40.
  11. Hulkower MB, Poliak DB, Rosenbaum SB, Zimmerman ME, Lipton ML. A decade of DTI in traumatic brain injury: 10 years and 100 articles later. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34:2064-74.
  12. Edlow BL, Giacino JT, Wu O, Functional. MRI and outcome in traumatic coma. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013;13:375.
  13. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GW, Bell MJ, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury 4th edition. *Neurosurgery*. 2016.
  14. Wilson JT, Pettigrew LE, Teasdale GM. Structured interviews for the Glasgow Outcome Scale and the extended Glasgow Outcome Scale: Guidelines for their use. *J Neurotrauma*. 1998;15:573-85.
  15. Moen KG, Skandsen T, Folvik M, Brezova V, Kvistad KA, Rydland J, et al. A longitudinal MRI study of traumatic axonal injury in patients with moderate and severe traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83:1193-200.
  16. Messori A, Polonara G, Maviglia C, Salvolini U. Is haemosiderin visible indefinitely on gradient-echo MRI following traumatic intracerebral haemorrhage? *Neuroradiology*. 2003;45:881-6.
  17. Cicuendez M, C-LA, Ramos A, Hilario A, Gómez PA, Lagares A. Prognostic value of corpus callosum injuries in severe head trauma. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017;159:25-32, doi: 10.1007/s00701-016-3000-4. Epub 2016 Oct 31.
  18. Gentry LR, Godersky JC, Thompson B. MR imaging of head trauma: Review of the distribution and radiopathologic features of traumatic lesions. *AJR Am J Roentgenol*. 1988;150:663-72.
  19. Adams JH, Doyle D, Ford I, Gennarelli TA, Graham DI, McLellan DR. Diffuse axonal injury in head injury: Definition, diagnosis and grading. *Histopathology*. 1989;15:49-59.
  20. Firsching R, Woischneck D, Klein S, Reissberg S, Dohring W, Peters B. Classification of severe head injury based on magnetic resonance imaging. *Acta Neurochir (Wien)*. 2001;143:263-71.
  21. Panczykowski DM, Puccio AM, Scruggs BJ, Bauer JS, Hricik AJ, Beers SR, et al. Prospective independent validation of IMPACT modeling as a prognostic tool in severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2012;29:47-52.
  22. Maas AI, Murray GD, Roozenbeek B, Lingsma HF, Butcher I, McHugh GS, et al. Advancing care for traumatic brain injury: Findings from the IMPACT studies and perspectives on future research. *Lancet Neurol*. 2013;12:1200-10.
  23. Steyerberg EW, Mushkudiani N, Perel P, Butcher I, Lu J, McHugh GS, et al. Predicting outcome after traumatic brain injury: Development and international validation of prognostic scores based on admission characteristics. *PLoS Med*. 2008;5, e165;discussion165.
  24. Cordobes F, de la Fuente M, Lobato RD, Roger R, Pérez C, Millán JM, et al. Intraventricular hemorrhage in severe head injury. *J Neurosurg*. 1983;58:217-22.
  25. Murray GD, Butcher I, McHugh GS, Lu J, Mushkudiani NA, Maas AI, et al. Multivariable prognostic analysis in traumatic brain injury: Results from the IMPACT study. *J Neurotrauma*. 2007;24:329-37.
  26. Lobato RD, Cordobes F, Rivas JJ, de la Fuente M, Montero A, Barcena A, et al. Outcome from severe head injury related to the type of intracranial lesion. A computerized tomography study. *J Neurosurg*. 1983;59:762-74.
  27. Lobato RD, Sarabia R, Rivas JJ, Cordobes F, Castro S, Muñoz MJ, et al. Normal computerized tomography scans in severe head injury. Prognostic and clinical management implications. *J Neurosurg*. 1986;65:784-9.
  28. Toth A, Kovacs N, Tamas V, Kornyei B, Nagy M, Horvath A, et al. Microbleeds may expand acutely after traumatic brain injury. *Neurosci Lett*. 2016;617:207-12.
  29. Haacke EM, Xu Y, Cheng YC, Reichenbach JR. Susceptibility weighted imaging (SWI). *Magn Reson Med*. 2004;52:612-8.
  30. Abu Hamdeh S, Marklund N, Lannsjö M, Howells T, Raininko R, Wikström J, et al. Extended anatomical grading in diffuse axonal injury using MRI: Hemorrhagic lesions in the substantia nigra and mesencephalic tegmentum indicate poor long-term outcome. *J Neurotrauma*. 2017;34:341-52.
  31. Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology*. 2000;217:331-45.
  32. Ommaya AK, Gennarelli TA. Cerebral concussion and traumatic unconsciousness. Correlation of experimental and clinical observations of blunt head injuries. *Brain*. 1974;97:633-54.
  33. Barzo P, Marmarou A, Fatouros P, Hayasaka K, Corwin F. Contribution of vasogenic and cellular edema to traumatic brain swelling measured by diffusion-weighted imaging. *J Neurosurg*. 1997;87:900-7.

### **ESTUDIO III: ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS DIFERENTES SECUENCIAS DE RM CONVENCIONAL Y SU VALOR DIAGNÓSTICO EN LA LESIÓN AXONAL DIFUSA.**

El objetivo de este estudio fue determinar que secuencias de RM convencional diagnosticaban de manera más sensible las lesiones asociadas a lesiones axonales difusas en pacientes con TCE Grave. Para el análisis de las diferentes secuencias y su relación con el diagnóstico de las LAD, se incluyeron los 264 estudios de RM de la serie retrospectiva descrita en el estudio I y estudio II.

Las secuencias T1, T2, Flair y eco de gradiente T2\* se encontraban prácticamente en todos los enfermos: T1 en el 95%, T2 en el 99%, FLAIR en el 97% y eco de gradiente en 91% de las RM realizadas. En nuestra serie, las LAD se visualizaron de una manera adecuada en las secuencias T2 (82% de los casos estudiados), en las secuencias FLAIR (un 83% de los casos estudiados), y en las secuencias EGRT2\* (80% de los casos). La secuencia T1 sólo permite una buena visualización de las lesiones en un 15% de los enfermos.

Generalmente en la secuencia FLAIR se visualizan mejor las lesiones a nivel hemisférico subcorticales con respecto a la secuencia T2; por ello observamos que un total de 64% estudios de nuestra serie fueron calificados como buena visualización de lesiones en FLAIR frente a un 44% de los estudios en secuencias spin eco ponderadas en T2. Las secuencias ponderadas en T2 resaltan mejor las lesiones más profundas a nivel de ganglios de la base/Tálamos o a nivel del tronco y fosa posterior porque producen menos artefacto.

La secuencia eco de gradiente T2\* permitió una buena visualización de las lesiones en el 65% de los casos porque es la secuencia que más resalta las lesiones

hemorrágicas. Es una secuencia necesaria en todos los estudios de TCE porque identifica pequeñas lesiones axonales que podrían pasar desapercibidas en otras secuencias, en especial lesiones subcorticales. En nuestra serie el número de lesiones en EGRT2\* en sustancia blanca se relacionó con el GCS inicial y con los accidentes de tráfico como mecanismo lesional ( $p<0.01$ ).

Para establecer el grado de concordancia entre LAD y el grado final asignado a cada enfermo según la escala de Gentry y Firsching determinado en cada secuencia, se calculó el coeficiente kappa. Se obtuvo un kappa de 0.8 para las secuencias FLAIR y T2 y de 0.6 para EGRT2\*, mientras que en la secuencia T1 fue de 0.2 (Tabla 10). En nuestra serie hemos visto que el grado de concordancia para diagnosticar LAD entre las secuencias T2, FLAIR y EGRT2\* es alto.

<b>Coeficiente Kappa ponderado</b>	
<b>Clasificación de Gentry</b>	
Secuencia T1	0.25 (0.14-0.36)
Secuencia T2	0.87 (0.82-0.92)
Secuencia FLAIR	0.88 (0.82-0.93)
Secuencia EGRT2*	0.61 (0.47-0.74)
<b>Clasificación de Firsching</b>	
Secuencia T1	0.25 (0.16-0.34)
Secuencia T2	0.85 (0.79-0.91)
Secuencia FLAIR	0.88 (0.82-0.94)
Secuencia EGRT2*	0.64 (0.54-0.75)

Tabla 10. Coeficiente de kappa ponderado en las diferentes secuencias con respecto a la referencia que es la clasificación de Firsing o Gentry obtenida por la combinación de todas las secuencias

Posteriormente hemos calculado el área bajo la curva de cada secuencia de RM para conocer su valor pronóstico según la clasificación de Gentry y Firsching. (Figura 7) La secuencia T2 es la que tuvo un valor más alto tanto en la clasificación de Gentry (0.68, IC 95%:0.61-0.76,  $p<0.001$ , Nagerlkerke- $R^2$  0.26) como en la de Firsching (0.64, IC

95%:0.57-0.72,  $p < 0.001$ , Nagerlkerke- $R^2$  0.19), seguido de la secuencia FLAIR y de la EGRT2\*, quedando con el menor valor las secuencia potenciadas en T1.

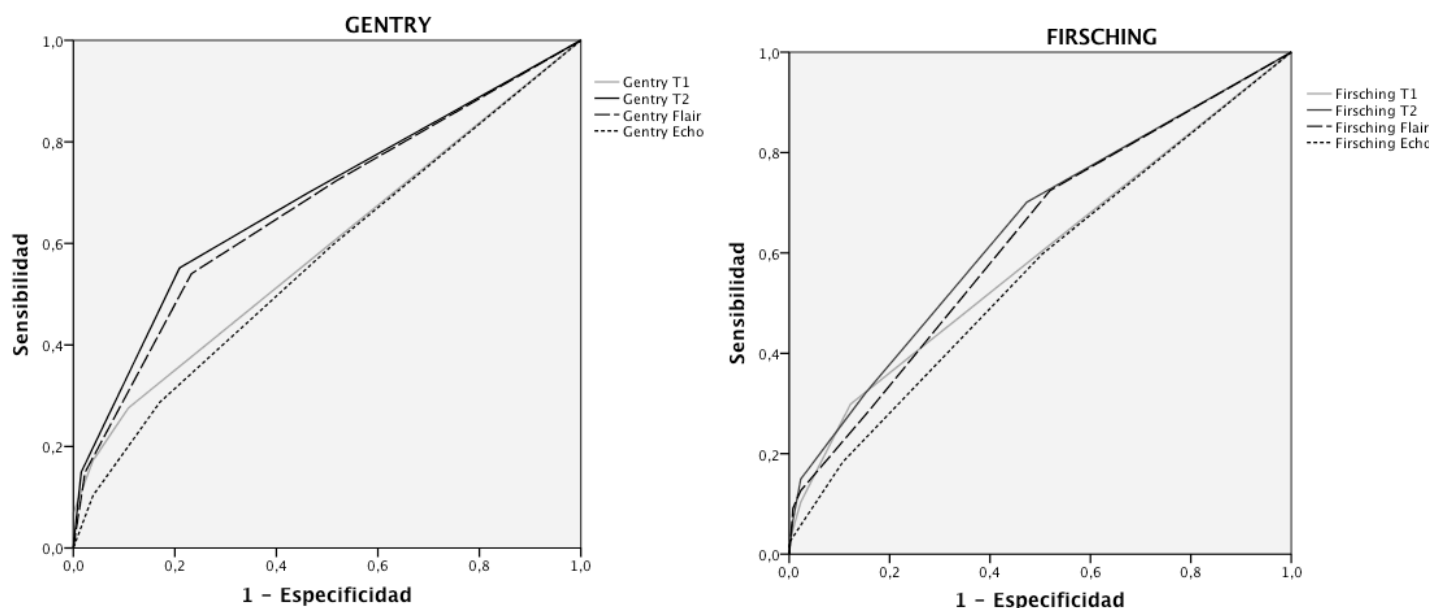


Figura 7. Curvas ROC de las diferentes secuencias según la clasificación de Gentry y Firsching. En ambas el valor más alto corresponde a la secuencia T2 seguida del FLAIR y el eco de gradiente.

Por último se realizó un análisis multivariable ajustado a los factores pronósticos descritos en el estudio IMPACT<sup>98</sup> mediante una regresión logística binaria. Se observó que tanto la clasificación de Gentry como la de Firsching en cada una de las secuencias se relacionaba con el pronóstico final de los enfermos al año del traumatismo ( $p < 0.02$ ). Ambas clasificaciones se relacionaban con la mala evolución de los pacientes, incluso en las secuencias con peor visualización como las secuencias ponderadas en T1. Estos resultados apoyan de nuevo nuestra hipótesis de que la RM realizada en fase subaguda aumenta el valor pronóstico de los modelos descritos en el TCE Grave.

## DISCUSIÓN

## DISCUSIÓN

El TCE es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en todo el mundo. Constituye la principal causa de mortalidad en pacientes jóvenes y su incidencia está aumentando en la población de mayor edad debido al aumento de las caídas como mecanismo lesional y al uso de mediación antiagregante/anticoagulante.<sup>4</sup> Los accidentes de tráfico han disminuido mucho en países occidentales<sup>1, 4, 99</sup> gracias a las campañas de prevención y a la implantación de leyes de regulación de tráfico, pero continúan siendo el mecanismo más frecuente dentro de los TCE Graves. En países en vía de desarrollo con escasos recursos económicos, la incidencia de accidentes de tráfico es mayor y la media de edad de los pacientes disminuye.<sup>17</sup> En nuestra serie de enfermos estudiados la media de edad es de 36 años en los pacientes con RM y de 45 años en los pacientes sin RM de la serie retrospectiva. También observamos en la serie prospectiva del Estudio II un aumento de la media de edad (40 años) debido al cambio en la epidemiología de los pacientes.

En todas las series publicadas, la frecuencia de TCE es mayor en hombres que en mujeres y se encuentra entre el 70%-80% de los enfermos. Sin embargo esta frecuencia se iguala entre ambos sexos al aumentar la edad de los pacientes seguramente debido a la mayor esperanza de vida de las mujeres y al aumento de las caídas como mecanismo causal.<sup>4</sup> En nuestra serie se cumple dicha proporción y encontramos un 79% de hombres y un 21% de mujeres.

El mecanismo lesional más frecuente de nuestra serie de enfermos, tanto con y sin RM, han sido los accidentes de tráfico. Si observamos la presencia de LAD en nuestros pacientes, es más frecuente encontrarla en el CC (42%) y tronco del encéfalo (31%) dentro del grupo de accidentes de tráfico. Así mismo, se ha visto una correlación entre los accidentes de tráfico y la presencia de lesiones bilaterales de TE ( $p=0.04$ ) y el

carácter hemorrágico de las mismas ( $p=0.04$ ).<sup>32</sup> Además el número de lesiones contabilizadas en sustancia blanca en EGRT2\* es mayor en el grupo de enfermos que han sufrido un accidente de tráfico ( $p=0.01$ ), así como el número de lesiones en T2 y FLAIR tanto en CC como tronco cerebral. A nivel del cuerpo caloso, las lesiones son más grandes y más abundantes en el grupo de tráfico con respecto al resto de enfermos ( $p<0.02$ ).<sup>36</sup> Dentro del grupo de caídas, el porcentaje de enfermos con lesiones en CC y tronco cerebral es menor. Encontramos LAD en dichos niveles porque seguramente en este grupo de enfermos se han incluido pacientes precipitados de gran altura que se pueden comportar como un mecanismo de alta energía y no como enfermos que sufren caída de su propia altura.

EL GCS inicial se relacionó con la presencia de LAD y con el número de lesiones y volumen de las mismas en el cuerpo caloso. Aquellos enfermos con GCS iniciales más bajos presentaron mayor número de lesiones en Echo de gradiente a nivel de la sustancia blanca y ganglios basales. Pero tras realizar un análisis multivariable, observamos que el GCS en el momento de admisión y su valoración motora no se relacionaban con el pronóstico final de los enfermos. Probablemente el GCS en nuestro medio va perdiendo significación pronóstica porque la mayor parte de los enfermos que llegan a nuestros hospitales se encuentran ya intubados y sedorrelajados. Algunos estudios han visto que el componente motor de la escala de GCS tiene mayor poder predictivo en relación al pronóstico de los enfermos pero no siempre es posible evaluarlo.<sup>13, 81, 100</sup> Se debe considerar la mejor respuesta del GCS tras resuscitación y estabilización de los enfermos,<sup>101</sup> pero en algunos estudios esto sólo se consigue en torno al 60% de los enfermos.<sup>102, 103</sup> No existe un consenso de cómo valorar el GCS en enfermos intubados por lo que más estudios son necesarios para aclarar este punto.



La presencia de hemorragia intraventricular en la TC inicial se relacionó con LAD en todas las localizaciones: sustancia blanca, ganglios basales, cuerpos callosos y tronco cerebral y con peor pronóstico de los enfermos ( $p < 0.01$ ). Pero el resto de hallazgos en la TC inicial no se asociaron con la presencia de LAD a pesar de estar descritos por otros autores como factores pronósticos relacionados con la evolución de los enfermos y con el desarrollo de hipertensión intracranial.<sup>46</sup>

## **RELACIÓN ENTRE VARIABLES RADIOLÓGICAS Y PRONÓSTICO**

Cuando hemos analizado los factores relacionados con el pronóstico en nuestra serie, hemos observado que la presencia de lesión axonal difusa se relacionaba con la mala evolución de los enfermos. Para poder diagnosticar de manera adecuada este tipo de lesiones es necesario realizar una resonancia magnética porque los hallazgos del TC son insuficientes. La TC craneal revolucionó el tratamiento y manejo de los enfermos con TCE grave en fase aguda porque tiene muy buena definición para las lesiones hemorrágicas y las fracturas craneales.<sup>13, 44, 45</sup> Pero en la práctica clínica, hemos observado que la TC craneal presenta limitaciones diagnósticas dado que un número importante de pacientes con TCE grave y mala situación neurológica tienen una TC craneal normal.<sup>44</sup> Esto se debe fundamentalmente a dos razones, la primera es que se trata de una prueba poco sensible para visualizar LAD, en especial las de tipo no hemorrágicas. Y la segunda es su escasa sensibilidad en la identificación de lesiones de fosa posterior, sobre todo lesiones a nivel del tronco cerebral; que suelen implicar una mayor gravedad y peor evolución de los enfermos.<sup>32</sup>

El principal objetivo de nuestro estudio es determinar qué lesiones se relacionaban con peor pronóstico y cómo las podíamos identificar de una manera sencilla y rápida mediante el uso de RM craneal. Para el análisis estadístico hemos

empleado una regresión ordinal, que nos permite usar la variable evolución de manera ordinal para no perder información. Numerosos autores han descrito que si dicotomizamos dicha variable estamos perdiendo información, en especial de aquellos enfermos que se encuentra en el grupo de discapacidad.<sup>85, 96</sup> Recientemente, se ha publicado en muchos artículos que la aplicación de los modelos estadísticos de regresión ordinal permite incrementar de manera importante el poder estadístico de los estudios y de los ensayos clínicos en el traumatismo craneal grave y moderado.<sup>84</sup>

Nuestra serie de enfermos con TCE grave y RM realizada en fase subaguda es una de las más amplias publicadas hasta el momento. Hemos demostrado la importancia de las lesiones a nivel del cuerpo calloso, ganglios basales/tálamo y tronco cerebral para predecir la evolución al año del traumatismo. Tanto el número como el volumen de las lesiones en estas localizaciones se relacionaron con peor evolución de los enfermos después de ajustar los análisis a los factores pronósticos descritos previamente. El volumen de las lesiones del CC y tronco supusieron más de la mitad del volumen del total de las lesiones medidas en nuestros pacientes, por lo que las lesiones más grandes se localizaron en estas regiones. Las lesiones subcorticales fueron más pequeñas y más frecuentes (visualizándose en el 93% de los pacientes con LAD) pero no se relacionaron con el pronóstico final de los pacientes.

El valor de las lesiones en el tálamo y en los ganglios basales en enfermos con TCE ha sido escasamente estudiado. El daño talámico se ha relacionado con trastornos del nivel de conciencia y con alteraciones cognitivas.<sup>104, 105</sup> Moen y col.<sup>35, 60</sup> describen la asociación entre lesiones talámicas y mala evolución en 211 pacientes con TCE moderado y grave. En línea con estos estudios, hemos observado que la presencia de lesión en los ganglios basales/tálamo se relacionaba con peor evolución en nuestra serie. Además encontramos que cuando estas lesiones eran hemorrágicas los enfermos

presentaban peor pronóstico, pero el número de lesiones contabilizadas en secuencias EGT2\* no fue estadísticamente significativo. Debido a que tanto el tálamo como los ganglios basales son sustancia gris, el término de lesión axonal no sería el más adecuado para describir este tipo de lesiones aunque es clara su asociación con el resto de LAD.<sup>35</sup> En RM es más fácil delimitar el tálamo por sus dimensiones pero a nivel de los ganglios basales resulta más difícil determinar si la lesión afecta también a sustancia blanca como la capsula interna, la capsula externa o extrema, en cuyo caso si se trataría de una lesión axonal. Scott y cols,<sup>106</sup> describen que la inflamación o lesión del tálamo visualizada en estudios de RM de pacientes con TCE no se debía a una lesión focal del tálamo sino a una lesión axonal a nivel del haz tálamo-cortical. Si estas lesiones talámicas son debidas a procesos neuroinflamatorios secundarios a LAD, (que se producen durante días, semanas e incluso años después del TCE); supondría que existe una ventana terapéutica mayor de la descrita hasta el momento en estos pacientes. El tálamo es una estructura fundamental por donde pasan la mayor parte de los tractos ascendentes que configuran las redes neuronales y que posteriormente proyectan hacia el cortex a través de los tractos tálamo-corticales. Las LAD afectan a estos tractos condicionando una alteración en la conectividad de las redes neuronales, que generará alteraciones cognitivas, motoras, sensitivas e incluso en algunos casos el coma o la muerte.<sup>74</sup> La disfunción del tálamo es muy importante en el TCE,<sup>107</sup> pero futuros estudios son necesarios para determinar mejor la localización de estas lesiones y su implicación pronóstica.

En el resto de localizaciones estudiadas no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las lesiones hemorrágicas y no hemorrágicas, tal y como otros autores han descrito previamente.<sup>36, 60</sup> A nivel del CC las lesiones hemorrágicas son menos frecuentes, en nuestra serie suponen un 35% frente a un 65% de lesiones no hemorrágicas. Los enfermos con lesiones hemorrágicas en el CC no

presentaron peor evolución y estos resultados se encuentran en línea con otras publicaciones previas. Moen y cols.<sup>35</sup> no encontraron correlación entre el número de microhemorragias visualizadas en EGT2\* y la evolución final de los pacientes. Tampoco Chastain y cols.<sup>108</sup> ni Scheid y cols.<sup>109</sup> encontraron asociación con el número de microhemorragias en CC y el pronóstico.

El valor de las lesiones hemorrágicas a nivel de tronco es más controvertido. En la mayor parte de estudios publicados no se ha visto su implicación en el pronóstico final de los enfermos. En nuestro grupo las lesiones hemorrágicas de tronco afectan a un total de 31 pacientes (44% de las lesiones de tronco), y tampoco hemos encontrado diferencias significativas como describen otros autores.<sup>35, 108</sup> Pero Hilario y cols.<sup>32</sup> observaron que el carácter hemorrágico combinado con la localización de las lesiones de tronco aumentaba el riesgo de mal pronóstico de manera débil pero significativa. Y recientemente Abu Hamdeh y cols.<sup>105</sup> han descrito la correlación entre lesiones hemorrágicas a nivel del tectum mesencefálico visualizadas en secuencias SWI y el mal pronóstico de los enfermos en una serie de 30 enfermos con RM precoz (en la primera semana tras el traumatismo). Probablemente la lesión hemorrágica sea más importante en determinadas regiones del tronco cerebral, pero para poder determinarlo se necesita el uso de secuencias que permitan una mejor localización anatómica de las lesiones, como la secuencia SWI. Si la importancia pronóstica de la lesión queda determinada por la localización de la misma o por su carácter hemorrágico queda todavía pendiente de determinar en futuros estudios.

Las lesiones a nivel del CC son un factor pronóstico importante y así lo hemos demostrado tanto en los análisis univariable como en los multivariable. La parte del CC más afecta es el esplenio (79%). Cuando nos fijamos en la afectación del esplenio

observamos que la OR pasa de 1.7 a 2.6; lo que demuestra la importancia de la localización de la lesión dentro del CC, como sucede con las lesiones de tronco cuando afectan a la porción dorsal del mismo.<sup>10, 32</sup> Además existe una correlación entre ambas lesiones, aquellos enfermos con lesiones del esplenio tienen mayor probabilidad de tener una lesión a nivel dorsal. La presencia de ambas lesiones alcanza el valor predictivo positivo de mal pronóstico más alto de nuestra serie, un 81%. Este resultado es similar al obtenido por Hilario y cols.<sup>32</sup> para las lesiones dorsales de tronco con un VPP del 85%. Estos hallazgos apoyan la teoría de Ommaya-Gennarelli, la profundidad de las lesiones cerebrales se relaciona con mayor morbilidad y mortalidad en los enfermos con traumatismo craneoencefálico.<sup>36</sup>

Las lesiones traumáticas a nivel del tronco cerebral siempre han sido consideradas como factor de mal pronóstico. Dentro de este tipo de lesiones se encuentran las LAD que son consideradas las de mayor gravedad, en especial cuando se encuentran localizadas en la porción dorsal.<sup>20, 67</sup> Sin embargo, no todos los enfermos con daño de tronco van a evolucionar mal. En nuestra serie un 44% tuvieron mala evolución, pero encontramos un 30% de enfermos con discapacidad moderada y un 26% con buena evolución. La localización de la lesión dentro del tronco cerebral es determinante y hemos encontrado que la afectación dorsal es un factor de riesgo con una OR de 3.21 en línea con lo publicado previamente.<sup>20, 32, 67</sup> En nuestro estudio hemos observado que las lesiones a nivel de la protuberancia también constituyen un factor determinante en el pronóstico de los pacientes y alcanzan una OR de 2.69 tras realizar los análisis multivariable. En nuestra serie no hemos encontrado significación estadística ( $p=0.1$ ) para las lesiones bilaterales como se han descrito en otros trabajos previos.<sup>32</sup> Seguramente una de las razones por las que no hemos encontrado dicha significación sea debido al pequeño número de pacientes con lesiones bilaterales de nuestra serie,

sólo tenemos 26 enfermos. De éstos, 6 enfermos presentaron buen pronóstico (23%), porque probablemente presentaban lesiones a nivel anterior y no posterior de tronco. Aunque sean lesiones bilaterales, si se encuentran localizadas en la región anterior pueden ser debidas a mecanimos contusivos más que a una lesión propia del axon y evolucionar de forma más favorable. Además, en estos enfermos no se afectaría la región posterior del tronco del encéfalo, donde se encuentran múltibres fibras de asociación tanto ascendentes como descendentes, así como núcleos de sustancia gris (nucleo rojo, nucleos parainfratentoriales...) involucrados en el control de las emociones, la cognición y la vigilia. A nivel de la protuberancia es importante destacar la presencia de la Formación Reticular Ascendente o SARA (Sistema Activador Reticular Ascendente), formado por más de 100 pequeñas redes neuronales encargadas del control motor somático, del control cardiovascular, de la modulación del dolor y vómito, y del control de la vigilia y sueño. Su afectación se ha relacionado con estados vegetativos persistente en pacientes con diversas patologías, de ahí su importancia en el TCE grave.<sup>64, 110</sup> La afectación de estas estructuras condicionaría un peor pronóstico como hemos demostrado en nuestro estudio.

Cabe destacar que la extensión del daño también determinará el pronóstico de los enfermos con traumatismo craneoencefálico y que no sólo importa la localización de las lesiones. El número y el volumen de las lesiones axonales difusas en todas las localizaciones se ha relacionado con la evolución final de los enfermos, en especial en las lesiones que afectaban al CC y tronco cerebral. Estos hallazgos coinciden con lo publicado previamente por otros autores, que demuestran en sus series la importancia del volumen de las lesiones medidas en RM. Moen y cols.<sup>35, 60</sup> encontraron que la medida de lesiones a nivel de CC y tronco mejoraban la predicción del pronóstico en su serie de 64 enfermos con TCE grave tras ajustar los análisis por edad, valor de GCS y alteraciones

pupilares. Pierallini y cols.<sup>57</sup> observaron que el volumen de la lesión en el cuerpo calloso se correlacionaba con el grado de discapacidad y alteración cognitiva de los enfermos. Nuestro grupo también ha publicado que el volumen de la lesión a nivel de CC se asocia a peor pronóstico medido con el GOS al año del traumatismo en nuestra serie de 97 pacientes con TCE Grave y lesiones en el CC.<sup>36</sup> En cuanto al volumen de las lesiones de tronco, Chew y cols.<sup>111</sup> y Chastain y cols.<sup>108</sup> describieron como se relacionaba con la evolución de los enfermos pero no realizaron los análisis estadísticos ajustados por factores pronósticos.

En este trabajo hemos observado como los hallazgos de RM en fase subaguda se relacionan con el pronóstico. Las lesiones en el esplenio (OR 2.6) y en el tronco: lesión dorsal (OR 3.1) y lesión en protuberancia (OR 2.69) presentan las OR más alta. Estos hallazgos apoyan la teoría de Ommaya-Gennarelli, el trastorno de la conciencia tras el trauma sería proporcional a la energía del traumatismo y secundaria a la lesión cerebral, afectando esta a estructuras más profundas a medida que la energía fuera mayor y condicionando una mayor morbilidad y mortalidad en el TCE.<sup>26</sup> De este modo, la mayor parte de los enfermos que tienen lesiones de tronco asocian también lesiones en CC y sustancia blanca. Sólo encontramos tres enfermos en nuestra serie con lesiones aisladas de tronco (a nivel de la protuberancia), y todos presentaron mala evolución al año del traumatismo.

Uno de nuestros objetivos ha sido desarrollar un modelo pronóstico empleando análisis de regresión ordinal. En nuestro estudio hemos querido resaltar la importancia del uso de nuevos test estadísticos que nos permitan analizar la evolución de los enfermos como una variable ordinal y no como una variable dicotomizada. De esta manera, podemos evitar la pérdida de información en predecir el pronóstico de los pacientes, en especial aquellos enfermos que presentan una discapacidad moderada o

intermedia (GOSE 5-6). Estos enfermos podían ser mal valorados al incluirlos en el grupo de enfermos de mala evolución con gran discapacidad o enfermos en estado vegetativo. O por el contrario, podían ser sobrevalorados al incluirlos en el grupo de enfermos con buena evolución o discapacidad leve. En algunos estudios como el RESCUE ICP<sup>87</sup>, han incluido el grupo de enfermos con GOSE 4 (baja discapacidad grave ) dentro del grupo de enfermos con discapacidad moderada o intermedia. En nuestro estudio suponen un 8% de nuestra serie y se ha decidido incluirlo dentro del grupo de mala evolución para que los grupos fueran más homogéneos de cara al análisis y porque se ha considerado toda discapacidad grave como mala evolución. Es cierto que se trata de una valoración subjetiva y futuros estudios tanto de calidad de vida, como de alteraciones cognitivas (memoria, funciones ejecutivas, alteraciones del lenguaje...) son necesarios para valorar mejor el grado de discapacidad y como lo viven realmente los enfermos.

Finalmente, hemos desarrollado un modelo pronóstico que añade la información de la RM a las variables clásicas clínicas y de la TC inicial incluidas en el IMPACT. En nuestro nuevo modelo hemos incluido la presencia de LAD hemorrágicas en sustancia blanca/ganglios basales, la presencia de LAD en el esplenio del cuerpo calloso y la presencia de LAD a nivel dorsal del tronco del encéfalo. Cada una de estas lesiones se relaciona con un pronóstico desfavorable al año del traumatismo y nuestro modelo alcanza un coeficiente de Harrel más alto que si contamos sólo las variables clásicas. Este modelo se ha validado en una serie prospectiva de enfermos ingresados en nuestro hospital obteniendo un coeficiente de Harrel de 0.73. Al añadir las variables radiológicas de la RM en fase subaguda hemos conseguido una mejoría del modelo basada fundamentalmente en una mejor predicción del pronóstico de los enfermos con una discapacidad intermedia.



## VALOR PRONÓSTICO DE LAS DIFERENTES SECUENCIAS DE RM

En la última década se han publicado numerosos trabajos que demuestran la utilidad de la RM en el traumatismo craneoencefálico. La resonancia magnética ha demostrado ser una prueba muy sensible para detectar LAD pero los mayores tiempos requeridos para realizar la prueba junto a las dificultades técnicas han hecho que su uso sea más complicado que la TC en el manejo inicial de estos enfermos. En la actualidad se han publicado numerosos artículos de investigación sobre nuevas secuencias de RM, como la secuencia de susceptibilidad magnética, el tensor de difusión o la tractografía para mejorar el diagnóstico de LAD y su posible relación con el pronóstico en el TCE.<sup>58, 62-64</sup> Además, sabemos que la RM es una técnica muy sensible para detectar lesiones en sustancia blanca, ganglios basales y fosa posterior, por lo que la convierte en la técnica de elección para diagnosticar LAD.

Las dificultades técnicas de la RM se están superando en los últimos años mediante el uso de materiales compatibles con RM y la menor duración de los estudios. La disponibilidad de los aparatos de RM en los centros que tratan enfermos con TCE ha aumentado por lo que el uso de RM en fases agudas /subagudas del traumatismo es mayor.

Nuestro estudio se centra en el uso de la RM convencional con un mínimo de secuencias que acortan el tiempo de estudio y permiten realizarla en la fase subaguda del traumatismo: secuencias ponderadas en T1 y en T2, secuencia FLAIR y secuencia eco de gradiente en diversos planos de corte. Estas secuencias son rápidas (3-5 minutos) y el estudio sólo requiere de 15-20 minutos en total. Todas estas secuencias son complementarias en el diagnóstico de las lesiones axonales difusas, tal y como hemos demostrado al calcular el coeficiente kappa ponderado para cada una de ellas. En nuestros análisis hemos encontrado que las secuencias T2 y FLAIR resaltaban sobre

todo LAD no hemorrágicas, mientras que en el EGRT2\* encontrábamos sólo las LAD hemorrágicas. Por eso, esta secuencia presentaba un coeficiente kappa inferior a las anteriores. Las LAD hemorrágicas pueden pasar desapercibidas en las secuencias T2 y FLAIR, sobre todo si son de pequeño tamaño; por lo que es necesario añadir siempre al protocolo una secuencia eco de gradiente o una secuencia SWI.

Las secuencias T2 son útiles para diagnosticar lesiones en cuerpo calloso, núcleos de la base/Tálamo y fosa posterior; pero tienen limitaciones en lesiones periventriculares o subcorticales debido a la presencia de líquido cefalorraquídeo próximo. Las secuencias FLAIR reducen o anulan la señal del líquido lo que las convierte en muy buenas secuencias para detectar lesiones de sustancia blanca hemisféricas y la presencia de hemorragia subaracnoidea. Las secuencias EGRT2\* son muy sensibles a la presencia de sangre o sus productos de degradación, siendo muy sensible a la hora de diagnosticar lesiones de LAD hemorrágico, sobre todo si existe un pequeño intervalo de tiempo entre la RM y el traumatismo.<sup>13</sup> Recientemente Toth y cols. han descrito la evolución de lesiones hemorrágicas en la primera semana tras el traumatismo visualizadas en imagen por susceptibilidad magnética o SWI.<sup>112</sup> La secuencia SWI es rápida y más sensible para detectar lesiones hemorrágicas incluso en estudios más tardíos que la secuencia EGRT2\*. La técnica SWI fue introducida a partir de 2004 en la práctica clínica por Haacke y cols.<sup>113</sup> y en la actualidad forma parte de los protocolos de imagen para caracterización tisular de diferentes tipos de lesiones cerebrales.<sup>105</sup> Se han publicado recientemente muchos trabajos que hablan de la importancia de esta secuencia en el estudio TCE y algunos resaltan que los hallazgos en SWI se relacionan mejor con la evolución final de los enfermos que otras secuencias convencionales como la secuencia FLAIR.<sup>114</sup>

La secuencia de difusión se introdujo en nuestro protocolo al final del periodo de estudio y por ello no se ha tenido en cuenta para los análisis. Las secuencias de difusión son secuencias rápidas que duran entre 20-30 segundos y son muy útiles para el diagnóstico precoz del edema y de la lesión axonal como se ha demostrado en diversos estudios. Recientemente se considera una secuencia muy importante sobre todo en estadios realizados en fase aguda, tanto en el TCE como en el diagnóstico de otras patologías como los infartos cerebrales.<sup>35, 115</sup>

La mayor sensibilidad de la RM con respecto a la TC para detectar LAD ha sido descrita en la literatura por numerosos grupos.<sup>13, 60</sup> En nuestra serie la presencia de LAD y el número de lesiones subcorticales en EGRT2\* se relacionó con el GCS inicial y con el mecanismo lesional como hemos mencionado previamente. En los accidentes de tráfico el enfermo está sujeto a fuerzas de aceleración/desaceleración importantes produciendo con más frecuencia lesiones axonales difusas, tal y como se describe en los modelos experimentales de Ommaya y Gennarelli.<sup>26</sup> En nuestra serie se cumple la teoría centrípeta de Ommaya<sup>26</sup> al existir una relación clara entre la alteración del nivel de conciencia y la presencia y profundidad de las lesiones relacionadas con LAD. Además, podemos afirmar que la clasificación de Adams y cols.<sup>20</sup> también es compatible con lo observado en nuestros enfermos, ya que los pacientes con lesiones en zonas más profundas suelen presentar lesiones en las estaciones anteriores más superficiales, el cuerpo calloso y la sustancia blanca cerebral.

En nuestro estudio hemos demostrado como los hallazgos en la RM se relacionaban con el pronóstico final de nuestros enfermos. Esta afirmación es válida tanto para el conjunto del estudio de RM como para cada secuencia por separado. Al analizar cada secuencia hemos observado que tanto la clasificación de Firsching como la de Gentry se relacionaban con peor pronóstico de los pacientes al año del traumatismo.

La secuencia T2 fue la que presentó mayor capacidad pronóstica con un area bajo la curva de 0.68 según la clasificación de Gentry y de 0.64 en la de Firsching. Probablemente estos resultados se deban a que la secuencia T2 es la que mejor visualiza las lesiones a nivel de fosa posterior y tronco, lo que permite una buena identificación de los pacientes con lesiones dorsales o tipo III de Gentry relacionadas con mala evolución.<sup>32, 35, 36, 116</sup> En las secuencias ponderadas en T1 no se visualizan bien las LAD, sobre todo las no hemorrágicas; pero ambas clasificaciones determinadas en esta secuencia se relacionaron con el pronóstico final de los enfermos. La secuencia ponderada en T1 es necesaria en todos los protocolos porque nos puede ayudar en el diagnóstico de otras lesiones traumáticas como hematomas intra y extraaxiales o contusiones cerebrales. Finalmente hemos realizado un análisis multivariable ajustado a los factores pronósticos del IMPACT y hemos observado que tanto la clasificación de Firsching como la de Gentry establecida en cada una de las secuencias T1, T2, FLAIR y EGRT2\* de manera independiente se relacionaban con peor pronóstico ( $p < 0.02$ ).

## LIMITACIONES DE NUESTRO ESTUDIO

A pesar de que existen criterios de exclusión en este estudio (muerte cerebral inicial, muerte en el momento agudo-subagudo, imposibilidad para realizar RM o imposibilidad de seguimiento), es inevitable cierta selección de los pacientes, no pudiendo ser, por tanto, una serie consecutiva. El estudio se ha realizado sobre un grupo seleccionado de pacientes con TCE que han sobrevivido a la fase inicial del traumatismo. La mortalidad de nuestra serie es baja (12%). Esto implicaría un sesgo de selección de los enfermos pero aceptable por los motivos reseñados.

Otra limitación, inherente a cualquier estudio en el contexto del daño cerebral postraumático, es la multiplicidad de mecanismos lesionales que actúan concomitantemente y/o secuencialmente (primario, secundario, terciario) y cuya participación o grado de implicación resulta difícil o imposible de determinar en cada caso con los medios de que disponemos actualmente. Por ello, y como la RM misma es también una técnica limitada detectando la severidad del daño primario, existen unos “factores de confusión” que resultan imposibles delinear en su totalidad.

Otra limitación de nuestro estudio es el tiempo transcurrido entre el traumatismo y la realización de las pruebas. La RM cerebral se realizó entre los 30 y 60 días tras el traumatismo lo que podría implicar cambios en el parénquima cerebral ocurridos durante este periodo postraumático. Este es un sesgo que también debemos asumir dada la complejidad de transporte y realización de RM en enfermos traumáticos en fase precoz o aguda. La media del tiempo entre el TCE y la RM es de 21 días, por lo que algunos enfermos presentan un intervalo de tiempo suficiente entre el traumatismo y la RM para que se produzcan cambios en las lesiones cerebrales. El tiempo transcurrido entre el traumatismo y la RM es relevante para determinar el pronóstico porque estas lesiones, en especial las no hemorrágicas; pueden ser secundarias al edema inicial y no

detectarse en una RM semanas más tarde cuando se ha resuelto el edema cerebral.<sup>60, 117</sup> En varios estudios previos, se han descrito LAD que desaparecen en los primeros tres meses tras el TCE, en especial las lesiones no hemorrágicas.<sup>60</sup> En cuanto a las lesiones hemorrágicas, se ha visto que éstas pueden crecer en los primeros días o semanas, y residuos de la hemorragia se pueden visualizar meses e incluso años después. La secuencia SWI es más sensible para detectarlas, pero cuando se inició este estudio no se encontraba disponible en nuestro centro al ser una secuencia de reciente aparición.<sup>114</sup> A pesar de las dificultades encontradas para la movilización de los enfermos con TCE grave; es importante realizar la RM dentro de las primeras cuatro semanas tras el ingreso para disminuir la atenuación de las lesiones y mejorar su valor pronóstico.

Además, cabría destacar también que no hemos podido incluir en los análisis los hallazgos de las secuencias de difusión (DWI) porque se incluyó más tarde en nuestro protocolo y sólo la mitad de los enfermos de la serie disponían de los estudios completos. La secuencia de difusión ha demostrado su utilidad en el diagnóstico precoz del edema citotóxico asociado a las lesiones axonales difusas y algunos autores han descrito su importancia pronóstica en la detección de lesiones profundas en enfermos con TCE.<sup>35, 118</sup>

Por último, no podemos obviar que las técnicas de imagen de RM han ido evolucionado durante los años de inclusión de los enfermos en el estudio. A pesar de mantener el mismo protocolo de imagen, las secuencias adquiridas en los últimos años son más sensible en la detección de LAD que las secuencias de los primeros estudios. Este hecho hay que tenerlo en cuenta en la interpretación de los resultados de nuestros estudios, en especial al aplicar el nuevo modelo pronóstico propuesto en pacientes con estudios de imagen realizados en nuevas máquinas de RM. Por ello, futuros estudios realizados en máquinas de RM más potentes (como las RM de 3T) son necesarios para

mejorar nuestros modelos pronósticos de imagen en pacientes con traumatismos craneoencefálicos.

## CONCLUSIONES



## CONCLUSIONES

1. Para el diagnóstico adecuado de lesión axonal difusa en RM convencional se necesitan al menos las secuencias ponderadas en T1, T2, FLAIR y eco de gradiente.
2. En nuestra serie hemos observado que los accidentes de tráfico son el mecanismo lesional más frecuente. Encontramos una relación entre dicho mecanismo y la presencia de lesiones a nivel de cuerpo caloso y tronco del encéfalo.
3. En nuestra serie la escala de GCS inicial se relaciona con la profundidad y la magnitud de las lesiones cerebrales siguiendo la teoría centrípetas de Ommaya. Puntuaciones de GCS de 6 o menos se correlacionan con lesiones a nivel de ganglios basales, cuerpo caloso y tronco, condicionando una mayor morbilidad y mortalidad en el TCE.
4. Los hallazgos de RM convencional mejoran la predicción pronóstica en el TCE Grave. Los más importantes son la presencia de lesiones: en el esplenio del cuerpo caloso (OR 2.6), en la porción dorsal de mesencéfalo/protuberancia (OR 3.1) y en protuberancia (OR 2.69).
5. La localización y la extensión de las lesiones se relaciona con el pronóstico: el número y volumen de lesiones en ganglios basales, cuerpo caloso y tronco se relaciona con peor evolución de los enfermos.

6. La inclusión de variables relacionadas con la RM convencional mejora la capacidad pronóstica del modelo IMPACT.
7. Nuestro estudio resalta la importancia del uso de la regresión ordinal para aumentar el poder estadístico y la predicción pronóstica de los enfermos con TCE Grave, en especial, en el grupo de enfermos con discapacidad moderada.

## BIBLIOGRAFÍA

## BIBLIOGRAFÍA

1. Maas AI, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *The Lancet Neurology* 2008; **7**(8): 728-41.
2. Boto GR, Gomez PA, De la Cruz J, Lobato RD. [Prognostic factors in severe head injury]. *Neurocirugia* 2004; **15**(3): 233-47.
3. Gomez PA, Lobato RD, Boto GR, De la Lama A, Gonzalez PJ, de la Cruz J. Age and outcome after severe head injury. *Acta neurochirurgica* 2000; **142**(4): 373-80; discussion 80-1.
4. Gomez PA, Castano-Leon AM, de-la-Cruz J, Lora D, Lagares A. Trends in epidemiological and clinical characteristics in severe traumatic brain injury: Analysis of the past 25 years of a single centre data base. *Neurocirugia* 2014; **25**(5): 199-210.
5. Centers for Disease C, Prevention. CDC grand rounds: reducing severe traumatic brain injury in the United States. *MMWR Morbidity and mortality weekly report* 2013; **62**(27): 549-52.
6. Sahuquillo J, Poca MA. Diffuse axonal injury after head trauma. A review. *Advances and technical standards in neurosurgery* 2002; **27**: 23-86.
7. Gentry LR, Godersky JC, Thompson B. MR imaging of head trauma: review of the distribution and radiopathologic features of traumatic lesions. *AJR American journal of roentgenology* 1988; **150**(3): 663-72.
8. Adams JH, Graham DI, Jennett B. The neuropathology of the vegetative state after an acute brain insult. *Brain : a journal of neurology* 2000; **123** ( Pt 7): 1327-38.
9. Jennett B, Adams JH, Murray LS, Graham DI. Neuropathology in vegetative and severely disabled patients after head injury. *Neurology* 2001; **56**(4): 486-90.
10. Kampfl A, Franz G, Aichner F, et al. The persistent vegetative state after closed head injury: clinical and magnetic resonance imaging findings in 42 patients. *Journal of neurosurgery* 1998; **88**(5): 809-16.
11. Shigemori M, Kikuchi N, Tokutomi T, Ochiai S, Kuramoto S. Coexisting diffuse axonal injury (DAI) and outcome of severe head injury. *Acta neurochirurgica Supplementum* 1992; **55**: 37-9.
12. Mittl RL, Grossman RI, Hiehle JF, et al. Prevalence of MR evidence of diffuse axonal injury in patients with mild head injury and normal head CT findings. *AJNR American journal of neuroradiology* 1994; **15**(8): 1583-9.
13. Lagares A, Ramos A, Alday R, et al. [Magnetic resonance in moderate and severe head injury: comparative study of CT and MR findings. Characteristics related to the presence and location of diffuse axonal injury in MR]. *Neurocirugia* 2006; **17**(2): 105-18.
14. Faul M XL, Wals MM, Coronado VG. Traumatic brain injury in the United States: Emergency department visits, hospitalizations and deaths 2002-2006. *Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control* 2010.
15. Tagliaferri F, Compagnone C, Korsic M, Servadei F, Kraus J. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta neurochirurgica* 2006; **148**(3): 255-68; discussion 68.
16. Perez K, Novoa AM, Santamarina-Rubio E, et al. Incidence trends of traumatic spinal cord injury and traumatic brain injury in Spain, 2000-2009. *Accident; analysis and prevention* 2012; **46**: 37-44.
17. Roozenbeek B, Maas AI, Menon DK. Changing patterns in the epidemiology of traumatic brain injury. *Nature reviews Neurology* 2013; **9**(4): 231-6.

18. Adams JH, Jennett B, McLellan DR, Murray LS, Graham DI. The neuropathology of the vegetative state after head injury. *Journal of clinical pathology* 1999; **52**(11): 804-6.
19. Adams JH, Graham DI, Gennarelli TA, Maxwell WL. Diffuse axonal injury in non-missile head injury. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1991; **54**(6): 481-3.
20. Adams JH, Doyle D, Ford I, Gennarelli TA, Graham DI, McLellan DR. Diffuse axonal injury in head injury: definition, diagnosis and grading. *Histopathology* 1989; **15**(1): 49-59.
21. Adams JH, Doyle D, Graham DI, Lawrence AE, McLellan DR. Gliding contusions in nonmissile head injury in humans. *Archives of pathology & laboratory medicine* 1986; **110**(6): 485-8.
22. Adams JH, Graham DI, Gennarelli TA. Head injury in man and experimental animals: neuropathology. *Acta neurochirurgica Supplementum* 1983; **32**: 15-30.
23. Adams JH, Graham DI, Murray LS, Scott G. Diffuse axonal injury due to nonmissile head injury in humans: an analysis of 45 cases. *Annals of neurology* 1982; **12**(6): 557-63.
24. Gennarelli TA, Adams JH, Graham DI. Acceleration induced head injury in the monkey.I. The model, its mechanical and physiological correlates. *Acta neuropathologica Supplementum* 1981; **7**: 23-5.
25. Gennarelli TA, Thibault LE, Adams JH, Graham DI, Thompson CJ, Marcincin RP. Diffuse axonal injury and traumatic coma in the primate. *Annals of neurology* 1982; **12**(6): 564-74.
26. Ommaya AK, Gennarelli TA. Cerebral concussion and traumatic unconsciousness. Correlation of experimental and clinical observations of blunt head injuries. *Brain : a journal of neurology* 1974; **97**(4): 633-54.
27. Graham DI, Adams JH, Gennarelli TA. Mechanisms of non-penetrating head injury. *Progress in clinical and biological research* 1988; **264**: 159-68.
28. Graham DI, Adams JH, Nicoll JA, Maxwell WL, Gennarelli TA. The nature, distribution and causes of traumatic brain injury. *Brain pathology* 1995; **5**(4): 397-406.
29. Gentleman SM, Roberts GW, Gennarelli TA, et al. Axonal injury: a universal consequence of fatal closed head injury? *Acta neuropathologica* 1995; **89**(6): 537-43.
30. Ommaya AK. Why Neurobehavioral Sequelae Do Not Correlate with Head Injury Severity: A Biomechanical Explanation for the Traumatic Disturbances of Consciousness. *Seminars in clinical neuropsychiatry* 1997; **2**(3): 163-76.
31. Mataro M, Poca MA, Sahuquillo J, et al. Neuropsychological outcome in relation to the traumatic coma data bank classification of computed tomography imaging. *Journal of neurotrauma* 2001; **18**(9): 869-79.
32. Hilario A, Ramos A, Millan JM, et al. Severe traumatic head injury: prognostic value of brain stem injuries detected at MRI. *AJNR American journal of neuroradiology* 2012; **33**(10): 1925-31.
33. Paterakis K, Karantanas AH, Komnos A, Volikas Z. Outcome of patients with diffuse axonal injury: the significance and prognostic value of MRI in the acute phase. *The Journal of trauma* 2000; **49**(6): 1071-5.
34. Aguas J, Begue R, Diez J. [Brainstem injury diagnosed by MRI. An epidemiologic and prognostic reappraisal]. *Neurocirugia* 2005; **16**(1): 14-20.
35. Moen KG, Brezova V, Skandsen T, Haberg AK, Folvik M, Vik A. Traumatic axonal injury: the prognostic value of lesion load in corpus callosum, brain stem, and thalamus in different magnetic resonance imaging sequences. *J Neurotrauma* 2014; **31**(17): 1486-96.

36. Cicuendez M C-LA, Ramos A, Hilario A, Gómez PA, Lagares A. Prognostic value of corpus callosum injuries in severe head trauma. *Acta Neurochir (Wien)* 2016; **Oct 31**(Epub ahead of print).
37. Siman R, Giovannone N, Hanten G, et al. Evidence That the Blood Biomarker SNTF Predicts Brain Imaging Changes and Persistent Cognitive Dysfunction in Mild TBI Patients. *Frontiers in neurology* 2013; **4**: 190.
38. Smith DH, Chen XH, Iwata A, Graham DI. Amyloid beta accumulation in axons after traumatic brain injury in humans. *Journal of neurosurgery* 2003; **98**(5): 1072-7.
39. Martinez-Perez R, Paredes I, Munarriz PM, Paredes B, Alen JF. Chronic traumatic encephalopathy: The unknown disease. *Neurologia* 2017; **32**(3): 185-91.
40. Ahmadzadeh H, Smith DH, Shenoy VB. Viscoelasticity of tau proteins leads to strain rate-dependent breaking of microtubules during axonal stretch injury: predictions from a mathematical model. *Biophysical journal* 2014; **106**(5): 1123-33.
41. Tang-Schomer MD, Johnson VE, Baas PW, Stewart W, Smith DH. Partial interruption of axonal transport due to microtubule breakage accounts for the formation of periodic varicosities after traumatic axonal injury. *Experimental neurology* 2012; **233**(1): 364-72.
42. Tang-Schomer MD, Patel AR, Baas PW, Smith DH. Mechanical breaking of microtubules in axons during dynamic stretch injury underlies delayed elasticity, microtubule disassembly, and axon degeneration. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 2010; **24**(5): 1401-10.
43. Chen XH, Meaney DF, Xu BN, et al. Evolution of neurofilament subtype accumulation in axons following diffuse brain injury in the pig. *Journal of neuropathology and experimental neurology* 1999; **58**(6): 588-96.
44. Lobato RD, Sarabia R, Rivas JJ, et al. Normal computerized tomography scans in severe head injury. Prognostic and clinical management implications. *Journal of neurosurgery* 1986; **65**(6): 784-9.
45. Lobato RD, Gomez PA, Alday R, et al. Sequential computerized tomography changes and related final outcome in severe head injury patients. *Acta neurochirurgica* 1997; **139**(5): 385-91.
46. Poca MA, Sahuquillo J, Baguena M, Pedraza S, Gracia RM, Rubio E. Incidence of intracranial hypertension after severe head injury: a prospective study using the Traumatic Coma Data Bank classification. *Acta neurochirurgica Supplement* 1998; **71**: 27-30.
47. Eisenberg HM, Gary HE, Jr., Aldrich EF, et al. Initial CT findings in 753 patients with severe head injury. A report from the NIH Traumatic Coma Data Bank. *Journal of neurosurgery* 1990; **73**(5): 688-98.
48. Levin HS, Saydjari C, Eisenberg HM, et al. Vegetative state after closed-head injury. A Traumatic Coma Data Bank Report. *Archives of neurology* 1991; **48**(6): 580-5.
49. Marshall LF, Toole BM, Bowers SA. The National Traumatic Coma Data Bank. Part 2: Patients who talk and deteriorate: implications for treatment. *Journal of neurosurgery* 1983; **59**(2): 285-8.
50. Marshall LF, Becker DP, Bowers SA, et al. The National Traumatic Coma Data Bank. Part 1: Design, purpose, goals, and results. *Journal of neurosurgery* 1983; **59**(2): 276-84.
51. Ruff RM, Marshall LF, Crouch J, et al. Predictors of outcome following severe head trauma: follow-up data from the Traumatic Coma Data Bank. *Brain injury* 1993; **7**(2): 101-11.

52. Lobato RD, Cordobes F, Rivas JJ, et al. Outcome from severe head injury related to the type of intracranial lesion. A computerized tomography study. *Journal of neurosurgery* 1983; **59**(5): 762-74.
53. Marshall LF, Marshall SB, Klauber MR, et al. The diagnosis of head injury requires a classification based on computed axial tomography. *Journal of neurotrauma* 1992; **9 Suppl 1**: S287-92.
54. Toutant SM, Klauber MR, Marshall LF, et al. Absent or compressed basal cisterns on first CT scan: ominous predictors of outcome in severe head injury. *Journal of neurosurgery* 1984; **61**(4): 691-4.
55. Levin HS, Gary HE, Jr., Eisenberg HM, et al. Neurobehavioral outcome 1 year after severe head injury. Experience of the Traumatic Coma Data Bank. *Journal of neurosurgery* 1990; **73**(5): 699-709.
56. Rapoport M, McCauley S, Levin H, Song J, Feinstein A. The role of injury severity in neurobehavioral outcome 3 months after traumatic brain injury. *Neuropsychiatry, neuropsychology, and behavioral neurology* 2002; **15**(2): 123-32.
57. Pierallini A, Pantano P, Fantozzi LM, et al. Correlation between MRI findings and long-term outcome in patients with severe brain trauma. *Neuroradiology* 2000; **42**(12): 860-7.
58. Hulkower MB, Poliak DB, Rosenbaum SB, Zimmerman ME, Lipton ML. A decade of DTI in traumatic brain injury: 10 years and 100 articles later. *AJNR American journal of neuroradiology* 2013; **34**(11): 2064-74.
59. Firsching R, Woischneck D, Klein S, Reissberg S, Dohring W, Peters B. Classification of severe head injury based on magnetic resonance imaging. *Acta neurochirurgica* 2001; **143**(3): 263-71.
60. Moen KG, Skandsen T, Folvik M, et al. A longitudinal MRI study of traumatic axonal injury in patients with moderate and severe traumatic brain injury. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2012; **83**(12): 1193-200.
61. JA San Roman RSF, E Rodriguez Garcia, F Fernández-Avilés. Conocimientos básicos necesarios para realizar resonancia magnética en cardiología. *Rev Esp Cardiol Supl* 2006; **6 (E)**: 7-14.
62. Brezova V, Moen KG, Skandsen T, et al. Prospective longitudinal MRI study of brain volumes and diffusion changes during the first year after moderate to severe traumatic brain injury. *NeuroImage Clinical* 2014; **5**: 128-40.
63. Edlow BL, Giacino JT, Wu O. Functional MRI and outcome in traumatic coma. *Current neurology and neuroscience reports* 2013; **13**(9): 375.
64. Edlow BL, Haynes RL, Takahashi E, et al. Disconnection of the ascending arousal system in traumatic coma. *Journal of neuropathology and experimental neurology* 2013; **72**(6): 505-23.
65. Moen KG, Haberg AK, Skandsen T, Finnanger TG, Vik A. A longitudinal magnetic resonance imaging study of the apparent diffusion coefficient values in corpus callosum during the first year after traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma* 2014; **31**(1): 56-63.
66. Hoelper BM, Soldner F, Chone L, Wallenfang T. Effect of intracerebral lesions detected in early MRI on outcome after acute brain injury. *Acta neurochirurgica Supplement* 2000; **76**: 265-7.
67. Gentry LR, Godersky JC, Thompson BH. Traumatic brain stem injury: MR imaging. *Radiology* 1989; **171**(1): 177-87.

68. Kesler SR, Adams HF, Bigler ED. SPECT, MR and quantitative MR imaging: correlates with neuropsychological and psychological outcome in traumatic brain injury. *Brain injury* 2000; **14**(10): 851-7.
69. Wilson JT, Hadley DM, Wiedmann KD, Teasdale GM. Neuropsychological consequences of two patterns of brain damage shown by MRI in survivors of severe head injury. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1995; **59**(3): 328-31.
70. Firsching R. Predicting recovery. *Journal of neurosurgery* 2003; **98**(2): 440-2; author reply 2.
71. Firsching R, Woischneck D, Klein S, Ludwig K, Dohring W. Brain stem lesions after head injury. *Neurological research* 2002; **24**(2): 145-6.
72. Shibata Y, Matsumura A, Meguro K, Narushima K. Differentiation of mechanism and prognosis of traumatic brain stem lesions detected by magnetic resonance imaging in the acute stage. *Clinical neurology and neurosurgery* 2000; **102**(3): 124-8.
73. Wedekind C, Hesselmann V, Lippert-Gruner M, Ebel M. Trauma to the pontomesencephalic brainstem-a major clue to the prognosis of severe traumatic brain injury. *British journal of neurosurgery* 2002; **16**(3): 256-60.
74. Squarcina L, Bertoldo A, Ham TE, Heckemann R, Sharp DJ. A robust method for investigating thalamic white matter tracts after traumatic brain injury. *NeuroImage* 2012; **63**(2): 779-88.
75. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 1975; **1**(7905): 480-4.
76. Pettigrew LE, Wilson JT, Teasdale GM. Reliability of ratings on the Glasgow Outcome Scales from in-person and telephone structured interviews. *The Journal of head trauma rehabilitation* 2003; **18**(3): 252-8.
77. Teasdale GM, Pettigrew LE, Wilson JT, Murray G, Jennett B. Analyzing outcome of treatment of severe head injury: a review and update on advancing the use of the Glasgow Outcome Scale. *Journal of neurotrauma* 1998; **15**(8): 587-97.
78. Wilson JT, Pettigrew LE, Teasdale GM. Structured interviews for the Glasgow Outcome Scale and the extended Glasgow Outcome Scale: guidelines for their use. *Journal of neurotrauma* 1998; **15**(8): 573-85.
79. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994; **44**(12): 2308-14.
80. von Steinbüchel N, Wilson L, Gibbons H, et al. Quality of Life after Brain Injury (QOLIBRI): scale validity and correlates of quality of life. *Journal of neurotrauma* 2010; **27**(7): 1157-65.
81. Maas AI, Marmarou A, Murray GD, Teasdale SG, Steyerberg EW. Prognosis and clinical trial design in traumatic brain injury: the IMPACT study. *Journal of neurotrauma* 2007; **24**(2): 232-8.
82. Steyerberg EW, Mushkudiani N, Perel P, et al. Predicting outcome after traumatic brain injury: development and international validation of prognostic scores based on admission characteristics. *PLoS Med* 2008; **5**(8): e165; discussion e.
83. Panczykowski DM, Puccio AM, Scruggs BJ, et al. Prospective independent validation of IMPACT modeling as a prognostic tool in severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2012; **29**(1): 47-52.
84. Roozenbeek B, Lingsma HF, Perel P, et al. The added value of ordinal analysis in clinical trials: an example in traumatic brain injury. *Critical care* 2011; **15**(3): R127.



85. Risselada R, Lingsma HF, Molyneux AJ, et al. Prediction of two month modified Rankin Scale with an ordinal prediction model in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *BMC medical research methodology* 2010; **10**: 86.
86. Steyerberg EW, Vergouwe Y. Towards better clinical prediction models: seven steps for development and an ABCD for validation. *European heart journal* 2014; **35**(29): 1925-31.
87. Hutchinson PJ, Kolas AG, Timofeev IS, et al. Trial of Decompressive Craniectomy for Traumatic Intracranial Hypertension. *The New England journal of medicine* 2016; **375**(12): 1119-30.
88. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery* 2016.
89. Messori A, Polonara G, Mabiglia C, Salvolini U. Is haemosiderin visible indefinitely on gradient-echo MRI following traumatic intracerebral haemorrhage? *Neuroradiology* 2003; **45**(12): 881-6.
90. Maas AI, Murray GD, Roozenbeek B, et al. Advancing care for traumatic brain injury: findings from the IMPACT studies and perspectives on future research. *Lancet Neurol* 2013; **12**(12): 1200-10.
91. Peterson B. Re: "Ordinal regression models for epidemiologic data". *American journal of epidemiology* 1990; **131**(4): 745-8.
92. Bender R, Grouven U. Ordinal logistic regression in medical research. *Journal of the Royal College of Physicians of London* 1997; **31**(5): 546-51.
93. Brant R. Assessing proportionality in the proportional odds model for ordinal logistic regression. *Biometrics* 1990; **46**(4): 1171-8.
94. Newson R. Comparing the predictive power of survival models using Harrell's c or Somers'D. *Stata Journal* 2010; **10**(3): 339-58.
95. Van Calster B, Van Belle V, Vergouwe Y, Steyerberg EW. Discrimination ability of prediction models for ordinal outcomes: relationships between existing measures and a new measure. *Biometrical journal Biometrische Zeitschrift* 2012; **54**(5): 674-85.
96. Roozenbeek B, Lingsma HF, Lecky FE, et al. Prediction of outcome after moderate and severe traumatic brain injury: external validation of the International Mission on Prognosis and Analysis of Clinical Trials (IMPACT) and Corticoid Randomisation After Significant Head injury (CRASH) prognostic models. *Critical care medicine* 2012; **40**(5): 1609-17.
97. Sahuquillo J, Vilalta J, Lamarca J, Rubio E, Rodriguez-Pazos M, Salva JA. Diffuse axonal injury after severe head trauma. A clinico-pathological study. *Acta Neurochir (Wien)* 1989; **101**(3-4): 149-58.
98. Murray GD, Butcher I, McHugh GS, et al. Multivariable prognostic analysis in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma* 2007; **24**(2): 329-37.
99. Andriessen TM, Horn J, Franschman G, et al. Epidemiology, severity classification, and outcome of moderate and severe traumatic brain injury: a prospective multicenter study. *Journal of neurotrauma* 2011; **28**(10): 2019-31.
100. Marion DW, Carlier PM. Problems with initial Glasgow Coma Scale assessment caused by prehospital treatment of patients with head injuries: results of a national survey. *The Journal of trauma* 1994; **36**(1): 89-95.
101. Jennett B, Teasdale G, Braakman R, Minderhoud J, Heiden J, Kurze T. Prognosis of patients with severe head injury. *Neurosurgery* 1979; **4**(4): 283-9.

102. Marmarou A, Lu J, Butcher I, et al. Prognostic value of the Glasgow Coma Scale and pupil reactivity in traumatic brain injury assessed pre-hospital and on enrollment: an IMPACT analysis. *Journal of neurotrauma* 2007; **24**(2): 270-80.
103. Murray GD, Teasdale GM, Braakman R, et al. The European Brain Injury Consortium survey of head injuries. *Acta Neurochir (Wien)* 1999; **141**(3): 223-36.
104. Løvstad M AN, Knoph R, Jerstad T, Anke A, Skandsen T, Hauger SL, Giacino JT, Røe C, Schanke AK. Rate of disorders of consciousness in a prospective population-based study of adults with traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil* 2014; **Sep-Oct**(29(5)): E31-43.
105. Abu Hamdeh S, Marklund N, Lannsjö M, et al. Extended Anatomical Grading in Diffuse Axonal Injury Using MRI: Hemorrhagic Lesions in the Substantia Nigra and Mesencephalic Tegmentum Indicate Poor Long-Term Outcome. *Journal of neurotrauma* 2017; **34**(2): 341-52.
106. Scott G, Hellyer PJ, Ramlackhansingh AF, Brooks DJ, Matthews PM, Sharp DJ. Thalamic inflammation after brain trauma is associated with thalamo-cortical white matter damage. *Journal of neuroinflammation* 2015; **12**: 224.
107. Adams JH, Jennett B, Murray LS, Teasdale GM, Gennarelli TA, Graham DI. Neuropathological findings in disabled survivors of a head injury. *Journal of neurotrauma* 2011; **28**(5): 701-9.
108. Chastain CA, Oyoyo, U., Zipperman, M., Joo, E., Ashwal, S., Shutter, L. and Tong, K. Predicting outcomes of traumatic brain injury by imaging modality and injury distribution. *Journal of neurotrauma* 2009; **26**: 1183-96.
109. Scheid R, Preul C, Gruber O, Wiggins C, von Cramon DY. Diffuse axonal injury associated with chronic traumatic brain injury: evidence from T2\*-weighted gradient-echo imaging at 3 T. *AJNR American journal of neuroradiology* 2003; **24**(6): 1049-56.
110. Yeo SS, Chang PH, Jang SH. The ascending reticular activating system from pontine reticular formation to the thalamus in the human brain. *Frontiers in human neuroscience* 2013; **7**: 416.
111. Chew BG, Spearman, C.M., Quigley, M.R., and Wilberger, J.E. The prognostic significance of traumatic brainstem injury detected on T2-weighted MRI. *Journal of neurosurgery* 2012; **117**: 722-8.
112. Toth A, Kovacs N, Tamas V, et al. Microbleeds may expand acutely after traumatic brain injury. *Neuroscience letters* 2016; **617**: 207-12.
113. Haacke EM, Xu Y, Cheng YC, Reichenbach JR. Susceptibility weighted imaging (SWI). *Magnetic resonance in medicine* 2004; **52**(3): 612-8.
114. Spitz G, Maller JJ, Ng A, O'Sullivan R, Ferris NJ, Ponsford JL. Detecting lesions after traumatic brain injury using susceptibility weighted imaging: a comparison with fluid-attenuated inversion recovery and correlation with clinical outcome. *Journal of neurotrauma* 2013; **30**(24): 2038-50.
115. Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology* 2000; **217**(2): 331-45.
116. Lagares A, Ramos A, Perez-Nunez A, et al. The role of MR imaging in assessing prognosis after severe and moderate head injury. *Acta Neurochir (Wien)* 2009; **151**(4): 341-56.
117. Barzo P, Marmarou A, Fatouros P, Hayasaki K, Corwin F. Contribution of vasogenic and cellular edema to traumatic brain swelling measured by diffusion-weighted imaging. *Journal of neurosurgery* 1997; **87**(6): 900-7.

118. Zheng WB, Liu GR, Li LP, Wu RH. Prediction of recovery from a post-traumatic coma state by diffusion-weighted imaging (DWI) in patients with diffuse axonal injury. *Neuroradiology* 2007; **49**(3): 271-9.

## ANEXO

## PERMISOS DE COPYRIGHT

Se ha solicitado el permiso de copyright de todos los artículos publicados en esta tesis doctoral.

1. La revista Neurocirugía nos ha concedido el permiso de copyright para el artículo:

- Resonancia magnética en el traumatismo craneal grave: estudio comparativo de las diferentes secuencias de resonancia magnética convencional y su valor diagnóstico en la lesión axonal difusa. Cicuendez M, Castaño-León A, Ramos A, Hilario A, Gómez P.A, Lagares A. **Neurocirugia (Astur)**. 28(6):266-275, 2017

El permiso ha sido emitido por email por M<sup>a</sup> Eugenia Eisman. Sr. Publishing Editor Medical Research, ELSEVIER Health Solutions EMEA/LA. ELSEVIER ESPAÑA, S.L. Zurbano 76 4º izda | Madrid, Spain | 28010

2. La revista Acta Neurochirurgica nos ha concedido el permiso de copyright para el artículo:

- Prognostic value of corpus callosum injuries in severe head trauma. Cicuendez M, Castaño-León A, Ramos A, Hilario A, Gómez P.A, Lagares A. **Acta Neurochir (Wien)**159(1):25-32, 2017

Los derechos de autor quedan resumidos en la siguiente página.

## SPRINGER NATURE LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Feb 28, 2018

This Agreement between Dr. Marta Cicuendez ("You") and Springer Nature ("Springer Nature") consists of your license details and the terms and conditions provided by Springer Nature and Copyright Clearance Center.

License Number	4297540559117
License date	Feb 28, 2018
Licensed Content Publisher	Springer Nature
Licensed Content Publication	Acta Neurochirurgica
Licensed Content Title	Prognostic value of corpus callosum injuries in severe head trauma
Licensed Content Author	Marta Cicuendez, Ana Castaño-León, Ana Ramos et al
Licensed Content Date	Jan 1, 2016
Licensed Content Volume	159
Licensed Content Issue	1
Type of Use	Thesis/Dissertation
Requestor type	academic/university or research institute
Format	print and electronic
Portion	full article/chapter
Will you be translating?	no
Circulation/distribution	<501
Author of this Springer Nature content	yes
Title	Valor de la Resonancia Magnética en el diagnóstico y pronóstico de la Lesión Axonal Difusa en el Traumatismo Craneoencefálico Grave
Instructor name	Alfonso Lagares
Institution name	Universidad Complutense de Madrid
Expected presentation date	Oct 2018
Order reference number	10.1007/s00701-016-3000-4
Requestor Location	Dr. Marta Cicuendez paseo Vall d´Hebron 119-129  Barcelona, Barcelona 08023 Spain Attn: Dr. Marta Cicuendez
Billing Type	Invoice
Billing Address	Dr. Marta Cicuendez paseo Vall d´Hebron 119-129

3. Elsevier y la revista Journal of Neuroradiology nos han concedido el permiso de copyright para el artículo titulado:

- The added prognostic value of magnetic resonance imaging in Traumatic Brain Injury: the importance of TAI lesions when performing ordinal logistic regression. Cicuendez M, Castaño-León A, Ramos A, Hilario A, Gómez P.A, Lagares A. Journal of Neuroradiology, 2018.

Doi.org/10.1016/j.neurad.2018.08.001, 2018

Elsevier concede el derecho de autor a todos los autores de los artículos publicados en sus revistas para su uso académico en tesis o presentaciones sin intereses comerciales. El permiso ha sido emitido por email por Laura Stingelin, Permissions Helpdesk Associate, ELSEVIER | Global E-Operations Books.

Finalmente, el artículo titulado, “Prognostic value of corpus callosum injuries in severe head trauma”; ha sido elegido el mejor artículo publicado en el año 2017 de la revista Acta Neurochirurgica en el campo de neurotrauma. El artículo fue presentado en el congreso de la Sociedad Europea de Neurocirugía celebrado en Bruselas en octubre 2018



EANS2018  
Brussels



The European Association of Neurosurgical Societies  
hereby certifies that

Marta Cieniewicz

has been awarded the prize for the *Acta Neurochirurgica* best paper of the year  
in Neurotrauma & Critical Care at EANS2018

*"Prognostic value of corpus callosum injuries in severe head trauma"*

Brussels, Belgium  
22 October 2018

Michael Bruneau

Michael Bruneau  
Congress President, EANS2018

Tiit Mathiesen

Tiit Mathiesen  
Editor, *Acta Neurochirurgica*

Jesús Lafuente

Jesús Lafuente  
President of the EANS



